FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906 N° 102

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 26 décembre 1906, à 1 heure

PAR

Yervant TCHAYAN

Travail du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DES

DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'IODE

Président : M. POUCHET, *Professeur.*

Juges : MM. RICHET, *Professeur.* BROCA (André), *Agrégé.* DESGREZ, *Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
Rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince

1906

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des Enfants	GRANCHER.
Clinique de pathol mentale et des malad. de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM	MM	MM	MM
AUVRAY.	DUPRE	LEGRY.	PROUST.
BALTHAZARD.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD
BEZANÇON.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL (chef des Travaux anatomiques.
BRINDEAU.	GOUGET	MAILLARD.	TEISSIER.
BROCA André.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX
CARNOT	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CLAUDE	LABBE.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	LANGLOIS.	MORESTIN.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	POTOCKI.	
DESGREZ.			

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR POUCHET
Professeur de Matière Médicale et de Pharmacologie
à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Académie de médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Hommage de ma respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'iode et les iodiques occupent une place fort importante dans la thérapeutique. Les maladies où ces médicaments peuvent être employés avec avantage sont tellement nombreuses, les résultats thérapeutiques obtenus sont si importants, qu'il n'est point étonnant de voir préconiser dans ces derniers temps un nombre aussi considérable de médicaments iodés. Cette année même, un journal italien n'énonçait pas moins de quarante-cinq préparations iodées, et devant une pareille éclosion de médicaments on est en droit de se demander pourquoi les médicaments iodés anciens paraissent être délaissés, et dans quel but ces préparations nouvelles ont été introduites dans la thérapeutique? Les iodures si longtemps utilisés sont à l'heure actuelle un peu trop négligés. On leur reproche leur action irritante sur l'appareil digestif, mais surtout les phénomènes d'intolérance, à la vérité assez nombreux, qui se manifestent chez les individus prédisposés. Les accidents désignés sous le nom d'iodisme ne sont cependant pas particuliers aux iodures; ils se montrent, il est vrai, avec plus de facilité à la suite de l'emploi de ces

sels facilement diffusibles, mais ils ne sont en réalité qui le résultat, de l'action pharmacodynamique de l'iode sur l'appareil lymphoïde. Les diverses préparations nouvelles ont cependant toutes la prétention d'éviter ces accidents, tout en conservant des propriétés thérapeutiques aussi énergiques. Nous verrons par la suite, qu'étant donnée leur constitution chimique, elles se rapprochent pour la plupart d'entre elles des iodures, et que seules un petit nombre de combinaisons organiques iodées, moins diffusibles que les iodures, ne cédant leur iode que lentement, et progressivement, permettent, jusqu'à un certain point, d'éviter ces accidents, tout en conservant un pouvoir thérapeutique satisfaisant.

Dans ce travail nous étudierons successivement les divers produits iodés, utilisés en thérapeutique, en nous attachant spécialement aux composés albuminoïdiques iodés et aux composés iodo-tanniques, qui paraissent devoir prendre une importance de plus en plus grande parmi les composés iodés. Les recherches faites dans ces derniers temps sur ce sujet par M. le professeur Pouchet et son préparateur M. le docteur Chevalier, nous ont permis de mettre au point cette question encore mal connue, et nous sommes heureux de saisir l'occasion de les remercier publiquement, pour nous avoir guidé dans ce travail et nous avoir permis d'emprunter aux archives du laboratoire de pharmacologie, la totalité des expériences physiologiques que nous reproduisons dans cette thèse.

HISTORIQUE

Nos connaissances sur le rôle physiologique et thérapeutique de l'iode subissent actuellement une évolution profonde. Il y a quelques années ce métalloïde était considéré comme absolument étranger à l'organisme humain. Aujourd'hui, on a reconnu qu'il forme l'un des constituants normaux de l'économie.

On en avait trouvé des traces dans l'huile de foie de morue, mais ce fait n'avait pas expressément frappé les observateurs, et était d'ailleurs considéré comme en rapport avec la teneur en iode de l'eau de mer.

En effet l'eau de mer en contient, sous forme d'iode organique et organisé, mais non comme on le croyait autrefois sous forme d'iodures minéraux, des proportions relativement considérables, variant de deux à cinq milligrammes par litre, et que certaines espèces de la flore et de la faune maritimes se chargent de localiser. Ce sont, en effet, les eaux-mères des soudes de varechs qui servent à l'obtention des quantités considérables d'iode actuellement utilisées en industrie. Les plantes de la classe des *Algues*, et notamment celles appartenant aux genres *Fucus*, *Laminaria*.

Gelidium, *Ulva*, *Gigartina*, etc., sont les plus riches en composés iodés, et cette richesse est d'autant plus considérable que la plante est plus jeune. Parmi les plantes d'eau douce réputées par leurs vertus dépuratives, le cresson *Sisymbrium nasturtium* (L.), *Nasturtium officinale* (R. Br) est remarquable par sa richesse en iode. Les éponges, certains mollusques et polypiers constituent les principales sources de l'iode. On le rencontre encore dans certaines eaux minérales, telles que celles de Heillbronn, Challes, Saxon, en proportion de 2 à 10 centigrammes d'iodure alcalin par litre. L'existence de petites quantités d'iodures dans ces eaux minérales, et même dans la plupart des eaux douces, peut s'expliquer par ce fait que les corps organisés contenant de l'iode venant à être détruits sous une influence quelconque, l'iode est mis en liberté et apparaît alors à l'état minéral. Or, ces corps organisés renfermant de l'iode se trouvent en suspension dans l'atmosphère, et l'air marin est dix à quinze fois plus riche que l'air des continents. D'après les expériences de M. le professeur A. Gautier, 1 mètre cube d'air à Paris contiendrait 0 milligr. 0013 d'iode et 1 mètre cube d'air aux Roches-Douvres, à 60 kilomètres des côtes, 0 milligr. 0167. Certains produits minéraux tels que le salpêtre du Chili et du Pérou, les phosphates du Lot, contiennent également des iodures. Ce corps simple se trouve dans presque tous les produits animaux et végétaux ainsi que dans une grande quantité de substances minérales. A ce sujet, la thèse inaugurale de M. P. Bourcet, *De l'iode dans l'organisme, ses origines, son rôle, son élimination*, fournit de très intéressants et précieux documents.

Il a montré que l'iode est répandu dans toute la nature et que le chimiste peut le déceler dans les trois règnes : minéral, végétal et animal. Son importance est aussi grande dans la chimie minérale que dans la chimie organique et biologique. On retrouve fréquemment l'iode dans les humeurs, les produits de sécrétions des glandes, dans les tissus végétaux et animaux.

Au point de vue physiologique et biologique, son importance est devenue considérable, depuis qu'on a montré qu'il peut entrer en combinaison avec des matières organiques les plus diverses, les plus complexes.

L'empirisme ancien a longtemps utilisé les éponges brûlées dans le traitement du goitre, plus de quinze cents ans avant l'ère chrétienne, les Chinois employaient, dans le traitement de la goutte, des végétaux marins et des éponges ; ils préparaient un vin de plantes marines, ainsi que des pilules avec du miel et de la poudre de ces mêmes plantes. La connaissance de l'iode est relativement récente. C'est seulement en 1812 qu'il fut isolé par un manufacturier appelé Courtois, son nom lui a été donné par Gay-Lussac qui l'étudia et détermina ses principales propriétés physiques et chimiques. En 1836, Wallace préconisa le traitement de la syphilis par l'iodure de potassium, et à peu près à la même époque, Ricord insista sur l'action particulièrement antiscrofuleuse des iodiques. En 1840, Boinet montra que l'iode constitue un désinfectant et un antiputride de premier ordre ; en 1857, Dupierris l'utilisa dans le traitement des hémorrhagies utérines post-partum, et ses observations ont été confirmées dans ces dernières années par Tarnier. Davaine l'employa en solution très

faible à 1/12000 pour neutraliser le virus charbonneux. Vaillard et Roux à 1/500 pour neutraliser et annuler la toxicité des cultures tétaniques filtrées. Depuis, les travaux se sont multipliés à un point tel que la bibliographie da la question devient impossible, et que le nombre des affections dans lesquelles on l'emploie, est tellement considérable, que l'iode est devenu un des médicaments les plus importants de la thérapeutique actuelle, soit comme antiseptique, soit comme modificateur circulatoire, soit surtout comme modificateur de la nutrition. La découverte récente des combinaisons organiques, et surtout substances albuminoïdes iodées, a suscité dans ces dernières années un certain nombre de travaux intéressants dont il est nécessaire de faire l'historique.

La découverte de l'iodothyrine, par E. Baumann dans le corps thyroïde, celle de l'acide gorgoiodique par Drechsel dans la *Gorgonia cavolinii*, et de l'iodospongine par Hundeshagen dans certains spongiaires a attiré l'attention des chimistes et des physiologistes sur les albumines iodées, combinaisons qui jusqu'ici étaient à peine soupçonnées. L'importance pratique de ces découvertes dépassa toutes prévisions. On en arriva à préparer ces substances par différents procédés de synthèse et des travaux nombreux se succédèrent rapidement sur ce sujet. F. Blum fit agir le chlore, le brome, l'iode à froid, ou bien à une température modérée sur de l'albumine humide. Il observa la production d'acides halogénés et une décomposition de la molécule albuminoïde. L'auteur en déduit que les corps obtenus doivent être compris parmi les produits de substitution halogénés des albuminés. Renault a le premier utilisé des préparations

analogues dans un but médical et en obtint des résultats encourageants.

Lépinois mélange du lait avec une solution iodée, et précipite l'iodocaséine formée par l'acide acétique, ce produit contient 21,6 p. 100 d'iode en combinaison stable. Liebreich mélange de la caséine et de l'iode, il obtient un corps, la périodocaséine, qui contient 17,8 p. 100 d'iode. En traitant ce corps par l'hyposulfite de soude, il le transforme en iodocaséine qui renferme 5,7 p. 100 d'iode. Ce corps se présente sous forme de poudre blanche lorsqu'il est convenablement desséché. Par un procédé semblable à celui qu'employait Baumann pour extraire l'iodothyrine du corps thyroïde (cuisson pendant plus d'une heure avec 10 p. 100 d'acide sulfurique). Liebreich reproduisait avec l'iodocaséine la caséoiodine, qui contient de 8,5 jusqu'à 9,3 p. 100 d'iode.

Plus tard, F. S. Hopkins préparait une albuminoïde iodée avec du blanc d'œuf de poule desséché, et privé de globuline par action de l'iode, à une température de 40 à 50 degrés ; l'iode combiné fut de 6,2 p. 100. Par action de l'alcool sur ce produit on en retirait une petite quantité d'une combinaison iodée contenant 17,99 p. 100 d'iode.

F. Hofmeister, le premier, a réparé une combinaison iodée pure cristallisée, il l'obtient au maximum, en faisant agir pendant plusieurs heures, sur une solution aqueuse d'albumine, un mélange d'iodure de sodium, d'iodate de sodium et d'acide sulfurique ; la teneur en iode du produits est de 8,9 p. 100. Hofmeister admet que dans cette molécule d'albumine iodée, il existe deux atomes d'iode pour un de soufre.

Quelques temps après Blum et Vaubel arrivent à ioder les composés de l'albumine dans une solution tiède, ne dépassant pas 40 degrés, par l'action d'une solution iodo-iodurée en présence de bicarbonate de soude ; ainsi ils éliminaient par substitution l'acide iodhydrique formé et empêchaient l'action plus intense de l'iode. Ils ont pu ainsi obtenir des combinaisons de l'iode avec différentes albumines, la teneur en iode variait de 6 à 18 p. 100. F. G. Hopkins, Stéphane et N. Pinkus parvinrent à ioder de l'albumine en milieu légèrement acide, les produits obtenus contenaient 6 p. 100 d'iode.

Sous la direction de F. Hofmeister, E. Kourajeff a réussi à introduire l'iode dans l'albumine du sérum, il obtint des produits qui contenaient jusqu'à 12,3 d'iode.

Presque tous ces auteurs se bornaient à combiner l'iode aux albumines, et à soumettre ensuite, à l'analyse, les éléments de ces produits iodés. Un certain nombre d'albumines diverses furent soumises à ce genre de recherches, et l'on est arrivé à cette conclusion que chaque sorte d'albumine se combine à l'iode, en quantité très différente. Il s'en suit que, s'il on met en parallèle les différents modes de combinaison de l'iode d'une part, d'autre part les différences de constitution moléculaires des albumines, ou pourra concevoir ainsi la pluralité de constitution des substances précédemment énumérées. Des recherches récentes sont venues corroborer cette assertion, elles nous montrent bien qu'il y a plusieurs sortes d'albumines, et entre elles de grandes différences de constitution.

Ces travaux ont également servi à nous dévoiler en par-

de la structure moléculaire des albumines, leur composition intime, leurs modes de décomposition, où le processus hydrolytique entre toujours en jeu. Nous savons, pour un certain nombre de cas, comment se rompent les groupements atomiques, et comment on peut figurer le noyau moléculaire. Pour M. Oswald, le résultat de ces travaux de laboratoire semble nous promettre la détermination exacte du groupement atomique dans lequel entre l'iode.

Lorsqu'on décompose la gorgonine, la mise en liberté de l'iode, suivant Drechsel, se fait sous l'influence de l'acide chlorhydrique bouillant ; on voit donc combien peu stable est l'iode dans ces combinaisons albuminoïdes naturelles. Des travaux plus récents ont montré de quelle façon l'iode abandonne ses composés iodoalbuminés. Hundeshagen a étudié des matières cornées (qui contiennent de l'iode) provenant des différents spongiaires ; il en a isolé des produits de décomposition contenant de l'iode à l'état organique, mais il les a obtenus sous la forme de sels métalliques insolubles. Ce sont surtout des amines acides grasses iodées et en particulier de l'iodothyrosine.

Drechsel, un an après, étudia la gorgonine, et certaines albumines dans le squelette axial d'un corail (*Gorgonia Cavolonii*). Par décomposition, en présence d'eau de baryte, il obtient une combinaison cristallisable : l'acide iodo-gorgonique, il étudia sa constitution élémentaire, et en fit une amine-acide grasse iodée.

Drechsel montre que le procédé à la baryte donne une décomposition plus profonde, au contraire, par l'action de l'acide acétique, oxalique, carbonique la réaction ne s'opère pas, on obtient seulement une faible quantité de

produit Drechsel a affirmé que l'acide iodogorgonique était une amine-acide grasse iodée, mais il n'est pas absolument démontré qu'il ne puisse pas y avoir un autre produit de décomposition secondaire, possédant une formule plus compliquée.

La découverte de l'iodothyrine faite par Baumann dans l'albumine du corps thyroïde, plus tard celle de la thyroéoglobuline isolée par Oswald apprirent que l'iode est combiné à une molécule d'albumine fort complexe. L'analyse élémentaire, nous en a donné la constitution, mais nous n'avons pas encore de données exactes sur son poids moléculaire ; on constate en le calculant d'après la teneur en iode, qu'il ne doit pas en être bien élevé ; sans doute on a affaire à un mélange de différentes substances, peut-être du genre des mélanines, ou bien à une combinaison très complexe, qu'on pourra dans un avenir très proche décomposer en une substance simple, nettement définie.

Il faut traiter l'iodothyrine pendant des heures et même des jours avec de la baryte concentrée et bouillante pour arriver à une décomposition complète. On obtient après filtration un liquide clair, limpide, analogue à du vin blanc, purifié de toutes traces de baryte, qui fournit une substance cristallisée semblable à de la leucine ; ce produit, retiré des eaux mères donne avec les sels d'argent ou de mercure un précipité légèrement soluble dans une solution aqueuse faiblement acide ou alcaline. On recueille le précipité sur filtre, on le traite par l'hydrogène sulfuré pour mettre le métal en liberté, et l'on obtient une combinaison riche en iode, soluble dans l'eau et l'alcool.

Le produit, purifié scrupuleusement plusieurs fois, a

fourni à Oswald, après plusieurs mois de séjour dans l'exsicateur, des liquides sirupeux dans lesquels la cristallisation était partielle. Ce composé donnait d'une façon intense la réaction xanthoprotéique, et l'odeur de scatol s'y développait quand on le faisait fondre avec de la soude caustique : il ne donnait aucun précipité avec l'acide phosphomolybdique, la réaction de Millon fut négative; on sait que l'iodothyrine, elle aussi, ne donne rien avec le réactif de Millon. En y ajoutant de l'acide azotique fumant, l'iode est mis en liberté, mais il ne l'est pas avec une solution d'acide azotique étendu. L'iodothyrine paraît donc analogue par sa constitution à la caséiodine déjà mentionnée, que Liebreich extrayait de l'iodocaséine, à l'iodospongine retirée par Harnack de la spongine, à l'iodalbacide dont nous parlerons plus loin.

Tous ces corps, comme l'iodothyrine, soumis à une hydrolyse convenable, donnent, ou bien un mélange de substances différentes, ou bien des combinaisons moléculaires complexes, sur la constitution desquelles on ne peut pas dire grand' chose aujourd'hui.

Se basant sur l'épreuve négative de la réaction de Millon des albumines iodées, Hofmeister, et plus tard Blum et Vaubel émettent l'opinion que l'iode se combine à la tyrosine. Ces derniers auteurs proclament d'ailleurs que l'iode ne prend pas la place de l'oxhydryle, au contraire, il se met à son côté dans le noyau benzol. Il est d'ailleurs démontré qu'après la pénétration de l'halogène, sous l'influence de la chaleur, la réaction positive de Millon est de nouveau obtenue. Les mêmes auteurs soumettent l'albu-

mine iodée à la décomposition par les alcalis, et trouvent que les albumines sont décomposées en diverses fractions par la lessive de soude à 5 p. 100 ; parmi celles-ci, il y en a une qui est insoluble dans l'acide acétique étendu ; elle titre 13,5 p. 100 d'iode ; une seconde, insoluble dans l'alcool absolu, titre 7 p. 100 d'iode ; une troisième est riche en soufre, mais elle ne contient pas trace d'iode ; une nouvelle détermination de ces produits serait nécessaire, mais elle n'a pas encore été faite.

Ces auteurs ont déduit encore un fait nouveau de cette décomposition par l'alcali : ils ont trouvé parmi les produits retirés de la caséine et du blanc d'œuf des corps qui titraient de 13 à 15 p. 100 d'iode, tandis qu'ils pouvaient seulement combiner 6 ou 7 p. 100 d'iode à de l'albumine non décomposée ou à de la caséine. Cette augmentation d'affinité de l'iode indique nettement une diminution de grandeur de la molécule albuminoïde. Ils ont également trouvé dans la peptone (du blanc d'œuf) une matière pour laquelle l'iode possède une affinité encore plus grande, elle titre 15 p. 100 d'iode ; les albumoses iodées provenant de la peptone commerciale de Witte contiennent 11,3 p. 100 d'iode.

On peut donc comparer les produits iodés de deux matières aussi dissemblables que la peptone, du blanc d'œuf, et l'albumose de la fibrine, ce fait indique donc bien que l'iode ne doit se fixer que sur des produits de décomposition avancée, contenus également dans les produits de dédoublement de ces deux molécules.

CHAPITRE PREMIER

Combinaisons iodées.

Au point de vue pharmacologique, les iodiques peuvent se diviser en quatre groupes distincts : l'iode métallique, les iodures, les solutions iodo-iodurées forment le premier groupe.

Le second est formé par les composés organiques iodés proprement dits ; ils se divisent eux-mêmes en deux catégories distinctes suivant que la molécule iodée peut se dédoubler ou non dans l'organisme. Dans le premier cas, tannin iodé par exemple, ces corps peuvent, au point de vue thérapeutique, être comparés aux iodures, ils en diffèrent cependant en ce que l'iode est mis lentement et progressivement en liberté, et que ces composés ne subissent pas comme les iodures une double décomposition rapide, et ne s'éliminent pas avec autant de facilité.

Dans le deuxième cas, iodoforme par exemple, le corps agit par sa mollécule intacte, l'iode n'intervient pas en temps qu'iode et les corps de cette série provoquent des effets très différents des iodiques sur les divers appareils.

Le troisième groupe est constitué par un certain nombre de préparations organiques à molécule complexe qui renferment de l'iode à l'état dissimulé ; dans cette série rentrent les peptones, les albumines, les caséines iodées.

Le quatrième groupe enfin est constitué par les albumines iodées biologiques, type iodothyrine, qui, comme nous le verrons, possèdent une activité tout à fait particulière au point de vue pharmacodynamique, et thérapeutique, et dans lesquelles la molécule toute entière agit en provoquant des phénomènes, précisément antagonistes de ceux de l'iode à l'état libre.

L'iode métallique est peu utilisé en thérapeutique en raison de son action irritante et caustique sur les muqueuses ; il n'est guère employé que pour l'usage externe comme révulsif ou à l'intérieur sous forme de solution iodo-iodurée.

Les iodures les plus employés sont en premier lieu l'iodure de potassium qui contient 76,33 p. 100 d'iode. Ce corps, en raison de la présence de potassium dans sa molécule possède des propriétés thérapeutiques un peu différentes de celles des autres iodures ; il forme en effet, beaucoup plus facilement des doubles décompositions dans l'économie et passe à juste titre pour l'iodure le plus actif.

L'iodure de sodium renferme seulement 68 p. 100 d'iode, il est peu stable, contient souvent de l'iode libre, et tombe en déliquescence au contact de l'air humide. Il ne faut pas oublier que ce corps contient 20 p. 100 de son poids d'eau, et, comme l'a fait remarquer Dubousquet de Laborderie, c'est surtout en raison de ce fait qu'il paraît posséder

une action thérapeutique moins énergique que celle des autres iodures.

L'iodure d'ammonium, contient 87 p. 100 d'iode, il est très peu stable, et très déliquescent, il met très facilement de l'iode en liberté, aussi est il peu employé.

L'iodure de strontium, l'iodure de calcium, et l'iodure de lithium sont également très peu stables et déliquescents, ils sont presque inusités.

L'iodure de rubidium a été préconisé par Erdmann, il est moins soluble que l'iodure de potassium, ne se décompose pas au contact de l'air, et pourrait être employé comme succédané de l'iodure de potassium. Ch. Richet, à la suite de ses recherches sur le rubidium avait proposé son emploi en raison de la moindre toxicité de ce métal, mais son usage ne s'est pas développé.

Etant donné la faible solubilité de l'iode dans l'eau, on a été obligé de recourir à l'emploi de la solution d'iode dans l'iodure de potassium, cette solution connue sous le nom de solution de Lugol est souvent utilisée pour l'administration de ce métalloïde. Malheureusement, si elle permet de faire absorber facilement d'importantes quantités de ce métalloïde, elle possède encore une action légèrement irritante pour la muqueuse gastrique, et son emploi ne présente aucun avantage bien marqué sur celui des préparations d'iodures alcalins.

L'iode se combine facilement avec un grand nombre de composés organiques, et donne naissance soit à des composés d'addition, soit le plus souvent à des composés de substitution. Ces divers corps peuvent être classés de la façon suivante, d'après leur constitution chimique :

I. *Ethers iodhydriques, à fonction simple dérivant de l'alcool.* — Parmi eux on doit ranger les iodures alcooliques du type de l'iodure d'éthyle, les graisses iodées, l'iodoforme, le diiodoforme.

II. *Les éthers iodhydriques dérivant des phénols.* — Ce groupe fort nombreux peut être divisé en :

Corps à fonction simple ; type iodocrésol (traumatol) et corps à fonctions complexes ; parmi ces derniers nous avons à considérer :

A. Corps à fonction acide : type acide diiodosalicylique ;

B. Corps à fonction amine : type iododiphénylamine, tétraiodopyrrol, iodantipyrine ;

C. Corps à fonction lactone : type tétraiodophénolphtaléine ;

D. Corps à fonction sulfone : type diiodothymolsulfonique ;

E. Corps à fonctions phénol, éther, cétone : type catéchine iodée, tannins iodés. Les corps de ce groupe sont encore peu connus, ils peuvent être comparés aux acides iodogalliques, ou pour la catéchine à une combinaison moléculaire de corps contenant un résidu

— C —
||
O

assez stables pour ne pas être décomposés par l'action de l'air et de la lumière, mais cependant assez labiles pour être dédoublés facilement dans l'économie. En raison de l'importance de ces corps en thérapeutique, nous nous y arrêterons plus longuement et étudierons plus spécialement

l'un d'entre eux, l'iodocatéchine, qui vient d'être introduit récemment en thérapeutique et paraît donner des résultats très satisfaisants.

F. Corps à fonctions amine, acide, phénol. Parmi les corps de ce groupe, on peut ranger l'iodotyrosine qui se forme dans le traitement des albuminoïdes par l'iode, mais dont l'étude est encore entièrement à faire. L'iodothyrine pourrait à la rigueur être rangée parmi les corps de ce groupe.

III. *Ethers hypoiodeux des phénols :* type aristols. — Au point de vue pharmacodynamique, tous ces corps iodés organiques peuvent se diviser en deux grands groupes. Les uns sont susceptibles de se dédoubler plus ou moins facilement dans l'économie et peuvent posséder, par suite de la mise en liberté de l'iode, l'action pharmacodynamique des iodiques en général, c'est le cas de la plupart d'entre eux. Les autres ne se dédoublent que partiellement et agissent par leur molécule tout entière en produisant des effets thérapeutiques et toxiques totalement différents de ceux des iodiques vrais. Le type des corps de cette catégorie est l'iodoforme.

Il est à remarquer également que tous ces corps sont doués de propriétés antiseptiques remarquables ; la plupart d'entre eux ne sont du reste employés que comme antiseptiques externes, et il n'y a guère parmi ces nombreux médicaments que les graisses iodées et les iodotanniques qui soient utilisés pour l'usage interne, tous les autres donnant naissance par dédoublement soit à des corps irritants, soit à des substances modifiant ou entravant l'action de l'iode mis en liberté.

Les huiles et graisses iodées ne doivent être considérées que comme un mode d'administration particulière de l'iode applicable à la médication hypodermique. Elles présentent une modalité particulière dans leur action en raison de la lenteur de leur absorption, et de leur transformation dans l'économie. Cette médication doit être réservée pour certains cas particuliers où l'organisme a besoin de rester d'une façon permanente sous l'influence de l'iode, mais on ne connaît jamais la quantité qui est utilisée par l'économie. C'est du reste une nouvelle médication qui demande encore à être étudiée de près.

Les composés iodotanniques constituent des corps mal définis, fabriqués empiriquement, mais qui sont utilisés depuis fort longtemps, et qui ont fourni des résultats thérapeutiques tout à fait satisfaisants.

La principale préparation employée est le sirop iodotannique du Codex qui renferme 2 p. 100 d'iode et 4 p. 100 de tannin. Un grand nombre de procédés de préparations ont été utilisés pour l'obtention du tannin iodé ; à l'heure actuelle, on opère en solution hydroalcoolique à la température de 60 degrés et l'on ajoute ultérieurement le sucre lorsque le papier amidoné n'est plus bleui par la solution.

On a reproché aux tannins iodés de ne pas être comparables à eux-mêmes, et de se décomposer facilement au contact de l'air et de la lumière en mettant en liberté de petites quantités d'iode qui, à la vérité, dans le sirop iodotannique, sont masquées par le sucre.

Il y a quelques temps, M. Chevrotier (1) est arrivé en partant d'une substance cristallisée, *la catéchine*, corps retiré de l'extrait de cachou, et en relation étroite avec le tannin qui y est également contenu, l'acide cachoutannique, à réaliser une combinaison iodée chimiquement définie, utilisable en médecine.

Cette catéchine s'obtient facilement cristallisée et, par suite, dans un grand état de pureté ; de plus, elle possède une action tonique élémentaire ; une combinaison de l'iode avec ce tannin, présente donc de nombreux avantages sur les autres combinaisons iodotanniques connues.

Lorsqu'on chauffe vers 80 degrés de la catéchine pure en présence d'iode, on voit au bout d'un certain temps cette catéchine prendre une coloration jaune, puis brunâtre, puis brusquement la combinaison s'effectue et il se produit une matière brun-rouge-noir, de consistance cornée, insoluble dans l'eau et dans la plupart des véhicules, contenant d'iode à l'état combiné et ne se décomposant plus que très difficilement. On peut faire ainsi absorber à la catéchine une forte quantité d'iode, mais, dans ces conditions, la molécule de la catéchine paraît subir de profondes modifications, et le produit est difficilement utilisable en raison de sa très grande stabilité.

Si l'on opère, au contraire, en solution aqueuse ou alcoolique, en chauffant progressivement une solution de catéchine à laquelle on ajoute de l'iode, par petites portions, on arrive à fixer d'une façon stable, sur cette molécule

(1) *Comptes rendus Acad. Sc.*, 5 juin 1906.
Société de thérapeutique, 23 juin 1906.

de catéchine une certaine quantité d'iode sans cependant l'altérer. Les solutions doivent être chauffées au bain-marie, en maintenant le volume constant et en évitant avec soin toute surchauffe qui donnerait naissance à des produits brunâtres, insolubles, de consistance gélatineuse ou cornée. L'iodocatéchine précipite par refroidissement de ces solutions. L'iodocatéchine se présente sous forme d'une poudre amorphe, jaune, peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, stable à l'air et à la lumière, décomposée par les acides, l'eau oxygénée et par les ferments oxydants que l'on rencontre chez les êtres vivants. Sa formule déduite de sa teneur en iode est :

$$(C^{15}H^{14}O^{6}, 3H^{2}O)^{3}I.$$

Dosage d'iode p. 100 : trouvé..... { 13,02 calculé 12,29. / 12,20 / 11,63 }

Enfin, l'iode est susceptible de se combiner aux matières albuminoïdes, et sous le nom d'iodalbumines, d'iodalbacide, d'eigons, de peptones iodées. On a utilisé en thérapeutique un certain nombre de ces combinaisons. Leur préparation est assez délicate, les diverses méthodes usitées ont conduit à des résultats différents, aussi, est-il nécessaire de les étudier de très près.

CHAPITRE II

Action de l'iode sur les matières albuminoïdes

I. — *Action de l'iode sur l'albumine.*

Lorsqu'on met une solution iodo-iodurée au contact d'une solution d'albumine d'œuf, par exemple, on constate qu'il se produit une absorption de l'iode par cette molécule complexe ; la coloration brune du mélange disparaît en partie, progressivement, l'iode n'est plus décelé par les réactifs ordinaires, cela à condition qu'il ne rentre pas en réaction une quantité d'iode exagérée. En même temps l'albumine voit une partie de ses propriétés physico-chimiques se modifier : son point de coagulation s'abaisse, mais sa déviation polarimétrique ne change pas. Précipitée après dialyse, elle se présente sous forme d'une poudre brun clair, friable, non hygrométrique, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis, précipitée de ses solutions par les acides, mais se redissolvant dans un excès.

L'iodalbumine ne cède pas son iode sous l'action de l'acide azotique seul, mais par fusion avec de l'azotate de potasse, une forte quantité d'iode peut être mise en liberté. Elle donne les réactions xanthoprotéique et du biuret, mais ne fournit plus les réactions de Millon et d'Adamkiewicz.

Cette albumine iodée s'obtient dans de bonnes conditions lorsqu'on opère à froid, à chaud, on obtient des produits colorés complexes, et il y a formation de matières résineuses.

On obtient une absorption d'iode maxima, en mettant en contact un gramme d'iode avec deux grammes d'albumine sèche en solution. Il est inutile d'employer une quantité supérieure, il ne s'en absorbe qu'une quantité déterminée caractéristique, comme nous le verrons, pour chaque espèce d'albumine.

D'après Hofmeister (1), il se fixerait deux molécules d'iode, pour un molécule de soufre contenu dans l'albumine. Nous verrons que cette donnée est inexacte.

La perte des réactions de Millon et d'Adamkiewicz montre nettement qu'il s'est produit, par suite de l'action de l'iode, des modifications profondes dans la molécule de l'albumine. Schultz a également prouvé que dans ce nouveau corps, le soufre de la molécule a été partiellement oxydé, sans que pour cela la teneur en oxygène ait été modifiée.

Hofmeister a obtenu avec l'albumine d'œuf, une fixation de 9 p. 100 d'iode. Kurajeff avec la sérine, une fixation de 12 p. 100.

Cette formation d'albumine iodée n'est obtenue qu'à la suite d'un contact peu prolongé de l'iode avec l'albumine et dialyse immédiate de cette dernière, après addition de bicarbonate de soude. Lorsque la plus grande partie des

(1) *Hoppe Seyler's Zeitschrift fur Physiologische Chimie*, XXIV, 159, 1897.

sels contenus dans la solution albumineuse sont dialysés, on voit l'albumine iodée se précipiter lentement sous forme de flocons brunâtres. Si, au contraire, on laisse un certain temps en contact l'albumine et la solution iodo-iodurée, on voit cette solution s'acidifier progressivement, et la coagulation de l'albumine s'effectuer spontanément.

Il se produit alors, comme nous le verrons ultérieurement, une véritable décomposition profonde de la molécule, et ce n'est plus à une albumine qu'on a affaire, mais à un mélange de ses produits de dédoublement.

Hofmeister, faisant bouillir pendant quatre à cinq heures l'albumine iodée avec un acide minéral à 10 p. 100 put extraire un corps iodé, insoluble dans les acides minéraux concentrés, soluble dans les alcalis, particulièrement soluble dans l'alcool. Cette partie soluble rappelle beaucoup l'iodothyrine : elle est riche en iode et fournit les mêmes réactions, elle précipite par les acides phosphotungstique et phosphomlybdique et par l'iodomercurate de potassium. Elle ne donne plus les réactions de Millon, d'Adamkiewicz, ni même celle de Molisch. Elle ne contient plus du tout de soufre lâchement combiné, mais uniquement du soufre totalement oxydé et stable. A l'analyse, l'iode oscille entre 3,08 et 11,5 p. 100, lorsque l'azote varie seulement entre 10,91 et 12,93 p. 100. Ce corps se rapproche beaucoup par ses propriétés de l'iodalbacide isolée par Blum et qui fut utilisée pendant un certain temps en thérapeutique.

II. — *Action de l'iode sur les albumoses et les peptones.*

Les divers auteurs n'avaient pu obtenir en partant des albumines iodées que des mélanges de corps incristallisables contenant de l'iode en proportion variable. On essaya donc d'ioder les corps plus simples contenus dans les peptones, en faisant réagir l'iode sur les différentes portions de ce complexe connu par les travaux de Pick. On espérait pouvoir trouver une solution au sujet de la composition et de la nature des albuminoïdes, combinaisons iodées en se basant sur la réceptivité de ces différentes substances pour l'iode, sur leur dimension moléculaire et sur les réactions particulières qu'elles peuvent fournir.

Oswald (1), en particulier, étudia l'action de l'iode sur la protalbumose et l'hétéroalbumose isolées de la peptone de Withe, par la méthode de Pick.

Il employa la méthode de Kurajeff et fit réagir l'iode en solution iodurée sur les diverses substances, à la température de 40 à 50 degrés pendant une demi-heure ou trois quarts d'heure, en ayant soin d'ajouter une quantité de carbonate de soude, ou de carbonate de magnésie suffisante pour maintenir toujours l'alcalinité du milieu.

Ses iodalbumoses ainsi obtenues sont dialysées, puis précipitées par l'addition d'acide acétique dilué ; on filtre, on lave à l'alcool, et l'on obtient une poudre jaunâtre qui contient une quantité variable d'iode, 10,23, 14,68 p. 100

(1) *Beitræge zur chemischen Physiologie und Pathologie*, III. 391-416, 514-521. 1903.

suivant le corps employé. Les iodalbumoses ne cèdent pas d'iode par le traitement au nitrite de soude et acide sulfurique, ni par ébullition à l'eau ; il faut faire une fusion potassique pour mettre l'iode en liberté.

Les iodalbumoses sont facilement solubles dans les solutions alcalines étendues, insolubles dans les solutions acides. Elles donnent les réactions colorées signalées par Pick pour les albumoses, sauf la réaction de Millon et d'Adamkiewicz. Par l'addition de l'azotate d'argent elles ne dégagent pas d'iode, mais fournissent un composé soluble dans les alcalis et les acides étendus, précipitant en milieu exactement neutre. En décomposant le produit argentique formé, et en éliminant l'argent, on obtient un nouveau corps iodé qui ne contient plus de soufre de combinaison lâche.

Lorsqu'on a précipité complètement les albumoses, en acidifiant fortement les liqueurs, on constate que ces dernières donnent une réaction de biuret très nette, et si l'on traite par une grande quantité d'alcool, on voit se précipiter des flocons blancs qui contiennent encore, d'après Oswald, 4,79 p. 100 d'iode. Ces corps peuvent être considérés soit comme provenant du dédoublement des albumoses sous l'influence de l'iode, soit comme correspondant aux portions isolées des peptones par Pick, au moyen de l'alcool.

Opérant successivement avec les diverses portions de peptones : protalbumose, héteralbumose, albumoses A, B, C, il obtient les résultats suivants, qui sont fort intéressants à considérer.

	Iodprotalbumose.	Iodhéteralbumose.	Iodalbumose. A.	Iodalbumose. B.	Iodalbumose. C.
C	46,44 0/0	45,04 0/0	46,55 0/0	46,21 0/0	46,32 0/0
Az	15,17	15,48	15,17	15,06	»
S	1,52	1,59	1,81	1,45	1,07
I	12,45	10,23	12,18	14,58	14,67

Partant de peptones brutes précipitées par le sulfate d'ammoniaque et dialysées, Oswald obtient en les traitant comme les albumoses un produit soluble dans les alcalis, précipitable par les acides dilués renfermant après dialyse 20,34 p. 100 d'iode combiné, et ne donnant plus la réaction du biuret. Cette formation d'iodopeptone se produit plus difficilement que celle d'iodalbumose, et le précipité par l'acide azotique se fait mal. Quelquefois après addition d'acide la liqueur reste claire, et cette liqueur qui donne la réaction du biuret contient l'iode en combinaison. Par précipitation avec de l'alcool ou de l'acétone, on obtient un corps qui n'est ni une albumose, ni une peptone, et qui renferme 5,25 p. 100 d'iode.

Les peptones peuvent donc fixer l'iode sur leur molécule, mais en quantité variable suivant leur composition. Etant donnée leur complexité, il n'est point aisé d'élucider la question, d'autant que les produits qu'on peut en isoler sont incapables de cristalliser.

Il est un fait certain, c'est que sous l'influence de l'iode, la décomposition de la molécule des peptones est plus rapide que celle des albumines, et les produits de transformation plus nombreux ; c'est à cela qu'il faut attribuer la difficile

précipitation des composés iodés sous l'influence des acides, ou même en solution neutre.

Les peptones iodées sont d'ordinaire préparées par la méthode indiquée par Galbrun dans la communication qu'il fit avec le professeur Gilbert au Congrès de médecine de 1900. Il ajoute par petites portions, jusqu'à excès, de l'iode en nature à une solution aqueuse de peptone chauffée au bain-marie. L'iode semble, dit-il, se dissoudre et entre en combinaison ; on élimine l'excès d'iode par une ébullition prolongée en maintenant le volume constant, puis, lorsque l'iode libre a totalement disparu, on évapore la solution jusqu'à consistance de miel, et on finit l'évaporation dans le vide. Le corps ainsi desséché se présente sous forme de paillettes brillantes, jaunes, d'odeur et de saveur rappelant celle de l'iode. Cette peptone iodée est très hygrométrique, elle est soluble en toutes proportions dans l'eau, la glycérine et l'alcool faible, insoluble dans l'éther et le chloroforme.

D'après Galbrun, ce serait un corps parfaitement défini, ne contenant pas d'iode libre et renfermant 16,50 p. 100 d'iode parfaitement combiné à la peptone. L'iode ainsi fixé serait séparable par l'acide azotique et par le perchlorure de fer acide, mais non par les acides minéraux forts.

Etant donné ce que nous savons de la constitution et de la composition chimique des peptones il est impossible d'admettre ces affirmations. Les préparations de ces corps ne sont pas toujours identiques à elles-mêmes ; de plus, les travaux de Schmidt et d'Oswald nous montrent que si

ces substances peuvent se combiner à l'iode. Il faut, si l'on veut obtenir des produits à peu près constants, opérer en solution iodurée à basse température et en présence de bicarbonate de soude pour fixer l'acide iodhydrique au fur et à mesure de sa production. Ces diverses conditions ne sont pas réalisées dans la préparation indiquée par Galbrun, et cet auteur par action de l'iode en nature à l'ébullition pousse jusqu'à ses dernières limites l'action hydrolisante et l'action oxydante de l'iode sur la molécule albuminoïde. Aussi, se forme-t-il dans cette opération une grande proportion d'iodure et d'iodate d'ammonium. On peut facilement vérifier le fait ; en précipitant la peptone par un excès d'alcool à 94°, on obtient un précipité volumineux jaunâtre, qui contient encore de l'iode combiné, mais une forte proportion de l'iode que renferme le produit se trouve dans la liqueur alcoolique à l'état de combinaisons minérales simples (sodium, iodates) et on peut le caractériser par les réactions ordinaires.

En tous cas, on ne peut comparer ce produit avec la peptone iodée d'Oswald qui renferme 20,34 p. 100 d'iode, et ne contient pas de sels ammoniacaux.

III. — *Action de l'iode sur la caséine et la gélatine.*

Oswald, poursuivant ses études sur les composés albuminoïdes iodés, a également étudié les iodocaséines, et iodogélatines, en employant la même méthode. Il obtient en opérant de la même manière sur de la caséine dégraissée, une poudre blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau et les acides, soluble dans les alcalis et l'alcool bouillant, renfermant 11,43-13,45 p. 100 d'iode. Comme on peut le constater, la teneur en iode est assez variable ; elle est voisine de celle des iodoprotalbumoses obtenues par digestion pepsique ; la caséine, du reste, d'après Alexander, fournit presque uniquement cette sorte d'albumose.

Les expériences d'Oswald ne sont point concordantes avec celles des auteurs, qui se sont occupés antérieurement de la question. C'est ainsi que Liebreich (1) avait préparé en 1897 une iodocaséine contenant 8 à 9 p. 100 d'iode ; celle de Vaubel et Blum (2) ne titrait même que 5,7 à 7 p. 100 d'iode, tandis que celle de Lépinois (3) titrait aux environs de 20 p. 100. Cela provient de ce que les différents auteurs ont opérés avec des produits différents, et surtout avec des méthodes différentes. Or, il est prouvé

(1) *Beicht. der chim. Gesell.*, 1897, 1824 ; [*Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1898, 274.]

(2) *Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1895, 386 ; [*Munchener medic. Wochensch.*, 1898, 167.]

(3) *Journal de Pharm. et Chimie*, 1896, 203.

d'une façon très nette, que les questions de température et de temps de présence des divers éléments jouent un rôle capital pour la formation de ces composés iodés.

La gélatine iodée ne fut étudiée que par Oswald et par Schwarz, mais leurs résultats ne sont pas du tout comparables ; ce dernier opérait avec de l'acide iodhydrique et obtenait ainsi d'emblée des produits avancés de désintégration de la molécule qui sont susceptibles de fixer une forte quantité d'iode, alors qu'Oswald obtient une iodoglutine contenant 1,34 à 2 p. 100 d'iode.

IV. — *Mécanisme de l'action de l'iode sur les matières albuminoïdes.*

Ce ne sont pas les pharmacologues, mais bien les chimistes qui en voulant élucider la constitution des albuminoïdes, nous ont fourni des données précises sur l'action exercée par l'iode sur cette molécule complexe. Ils ont bien mis en évidence l'action destructrice de ce métalloïde, et Schmidt (1) qui s'est attaché à cette étude pendant quatre années consécutives, résume cette action de la façon suivante :

L'iode mis en présence des matières albuminoïdes, donne presque immédiatement naissance à de l'acide iodhydrique. C'est cette mise en liberté d'acide qui est la

(1) *Zeitschrift für Physiol. Chemie*, XXXIV 194-206. 1901 ; XXXV, 386-395, 1902 ; XXXVI, 343-390, 1902 ; XXXVII, 350-353, 1903.

cause de l'acidification de la solution albuminoïde, et qui provoque rapidement sa coagulation.

Cet acide formé, se conduit alors comme un agent de réduction et de dédoublement, et réagit comme un agent d'oxydation, soit par simple soustraction d'hydrogène, soit par action de l'eau oxygénée mise en liberté sur la molécule. Cette eau oxygénée provient de la polymérisation de deux hydroxyles :

$$2I + 2H^2O = 2HI + H^2O^2$$

et agit suivant l'équation $2H^2O^2 = 2H^2O + 2O$

Cet acide iodhydrique s'attaque surtout à la portion aromatique de la molécule albuminoïde, et son action se continue tant qu'il n'est pas éliminé.

Il se produit parallèlement des réactions contraires qui permettent l'utilisation de l'iode jusqu'à ce que ce corps soit définitivement fixé à l'état stable sur les produits de désintégration de la molécule albuminoïde. Ces réactions peuvent s'exprimer théoriquement par les schémas suivants :

$$2I + H^2O = HI + IOH \quad \text{et} \quad 2IOH = 2I + O + H^2O$$

$$HI + ROH = RI + H^2O \quad \text{et} \quad IOH + ROH = RI + H^2O + O$$

C'est-à-dire que, constamment, l'iode à l'état de liberté tend à décomposer l'eau, et que les produits de ces décompositions réagissent à leur tour les uns sur les autres, pour régénérer l'iode. Tous ces phénomènes s'accompagnent d'un

changement continuel dans les conditions d'équilibre des milieux, et cela jusqu'à ce que tout l'iode ait été utilisé pour l'obtention de combinaisons stables, soit par addition, soit par substitution. C'est pour éviter l'action ultérieure de cet acide iodhydrique sur ces combinaisons d'addition ou de substitution formées d'emblée par l'iode que l'on est obligé d'opérer en milieu alcalin, de manière à former des iodures alcalins, au fur et à mesure de la production d'acide iodhydrique on a alors par exemple :

$$IH + NaOH = NaI + H^2O$$
$$\text{et } IOH + NaOH = NaI + H^2O + O$$

mais on voit se produire aussi, comme l'a démontré Binz,

$$INa + H^2O = CO^2 + CO^3NaH + HI$$
$$\text{et } 2HI + O = H^2O + 2I$$

de même on peut avoir

$$2I + 2NaOH = NaI + IONa + H^2O$$
$$\text{et } 3IONa = 2NaI + IO^3Na$$
$$\text{et } 5INa + IO^3Na + 3H^2O + 6CO^2 = 6CO^3NaH + 6I$$

Etant données ces diverses réactions, il y a lieu lorsqu'on étudie ces albumines iodées de faire état des conditions de temps et de température qui peuvent favoriser plus ou moins l'une ou l'autre de ces réactions, et conduire à la production de dérivés plus ou moins simples.

Schmidt étudiant les produits ultimes de l'action de l'iode

sur les albumines, a pu y reconnaître qualitativement, et même quantitativement les corps suivants : acide iodhydrique, iodoforme, acide carbonique, acide acétique, iodure d'ammonium, iodate d'ammoniaque, para-iodopyrocatéchine, alanine.

Si le dédoublement est poussé moins loin, on peut retrouver du phénol et du paracrésol, produits de réduction et de dédoublement de la tyrosine, de l'acide benzoïque, du glycocolle, de l'acide hippurique produits d'oxydation de la phénylalanine.

Il a pu constater également que l'azote amidé de la molécule se détachait sous forme d'iodure d'ammonium, et d'iodate, avec une facilité d'autant plus grande, que la solution d'iode était plus concentrée, et que la température était plus élevée.

Même lorsqu'on opère à froid, ou à une température de 30 à 35°, en présence de bicarbonates alcalins, on constate que l'action de l'iode s'exerce d'une façon fort intense, et que la molécule toute entière a subi des modifications profondes, bien étudiées par Hofmeister et Oswald. Ce dernier (1) a poussé l'analyse plus loin, et a recherché sur quelles parties de la molécule l'iode était fixé ; et, en s'appuyant sur l'étude des iodalbumoses, et des iodopeptones, il est arrivé à un certain nombre de résultats fort intéressants, quoique n'ayant pu obtenir aucun corps cristallisé.

Il constata que les trois corps, qui d'après P. Pick et E. Zunz se forment en même temps dans la digestion des

(1) *Beitrage zur chemisch. Physiol. und. Path.*, III, 391-416-514-521, 1903.

albuminoïdes et dont l'ensemble constitue les peptones commerciales, les protalbumoses, les héteralbumoses, et les albumoses A. B. C. contiennent des quantités d'iode différentes en dehors des oscillations individuelles provenant de la matière première employée. Les protalbumoses contiennent 12,48 p. 100 d'iode en moyenne, les hétéralbumoses 10,27 p. 100 et les albumoses B 14,67 p. 100.

Les albumoses A se rapprochent beaucoup des protalbumoses à tous les points de vue ; les albumoses C sont très voisines de l'albumose B, si bien qu'en réalité on peut envisager seulement ces trois types. On rencontre en outre dans les peptones un corps ne donnant plus la réaction du biuret, et par conséquent ne contenant pas de noyau azoté qui renferme 20 à 22 p. 100 d'iode. Il fournit encore la réaction xanthoprotéique, et doit être rapporté à ces substances encore mal déterminées à fonction phénolique, isolées par digestion pepsique et pancréatique de l'albumine de l'œuf par Lawrow (1), puis par Zunz et Pfaundler (2).

La différence de structure moléculaire de ces différents corps a permis à Oswald d'interpréter cette différence dans leur teneur en iode.

D'après Pick, les hétéralbumoses (antigroupe de Kuhn) donnent parmi leurs produits de dédoublement une forte quantité d'acides diamidés et peu d'acides monoamidés. Par la fusion potassique, ils ne fournis sent que des traces d'indol et de scatol ; par digestion trypsique, il ne se forme qu'une petite quantité de tyrosine, et ils ne donnent qu'une faible réaction de Millon.

(1) *Zeitsch f. Physiol. Chemie* XXVI, 513, 1898.
(2) *id.* XXX, 90, 1900.

Les protalbumoses (hémigroupe de Kuhn), au contraire, contiennent peu de bases, la fusion potassique permet d'y déceler une forte quantité d'indol et de scatol ; elles contiennent beaucoup de tyrosine, et donnent une belle réaction de Millon.

Rapprochant ces propriétés de la teneur en iode de ces molécules, il en conclut que s'il est exact que l'iode se fixe sur le noyau aromatique de l'albumine, et en particulier sur la tyrosine, il n'en est pas moins vrai que ce noyau n'est pas seul fixateur d'iode, et que dans les hétéro-albumoses qui ne contiennent que très peu de tyrosine, c'est sur le groupement phénylalanine que se fixe surtout ce métalloïde. Ces recherches furent vérifiées indirectement par un travail ultérieur qu'il fit sur la caséine et la gélatine iodée. Ces protéines se rapprochent des albumoses, mais elles ne contiennent pas de noyau hydrocarboné. La caséine par digestion pepsique ne fournit que des protalbumoses (Alexander), elle est riche en acides monoaminés (63 p. 100 de l'azote se trouve sous cette forme) et en tyrosine, pauvre en acides diamidés.

La gélatine, au contraire, dans les mêmes conditions, se rapproche des hétéralbumoses, elle fournit une forte proportion d'azote basique, du glycocolle (16,5 p. 100) de la leucine, mais pas de tyrosine et de dérivés donnant naissance par fusion potassique, à de l'indol ou du scatol. Elle donne une réaction de Millon faible ou même nulle.

Or, la caséine iodée préparée par Oswald renferme 11,43-13,45 p. 100 d'iode, elle se rapproche donc de la teneur en iode des protalbumoses iodées, 12,48 p. 100 en moyenne, tandis que la gélatine iodée ne fixe que 1,35-2

p. 100 d'iode. Ce dernier corps ne contenant pas de tyrosine, l'iode s'est fixé sur un autre groupement, et étant donnée la présence d'un noyau aromatique fournissant par oxydation de l'acide benzoïque, de l'acide cinnamique, et de la phénylalanine (2 à 3 p. 100, Scletrenny). Il est vraisemblable qu'il réalise le groupement fixateur de l'iode dans ce corps, ce qui a été confirmé par les expériences physiologiques de Mossé et Carl Neuberg (1).

Vaubel puis Oswald ont voulu vérifier l'hypothèse de la fixation de l'iode sur la tyrosine en préparant de la tyrosine iodée dans des conditions semblables à celles qu'ils réalisaient pour la préparation de leurs iodalbumoses, et ils sont arrivés à des résultats tout à fait satisfaisants, quoiqu'ils n'aient pu faire cristalliser le produit obtenu.

Ils ont opéré de la façon suivante : la tyrosine pure était dissoute dans l'eau chaude, puis, la solution étant refroidie aux environs de 50°, ils l'additionnaient de bicarbonate de soude, et la traitaient par une solution saturée d'iode, dans l'iodure de potassium, en la maintenant au bain-marie à 45°. La solution ainsi obtenue ne donne plus la réaction de Millon, et elle ne précipite plus par addition d'acide acétique. Cette liqueur, contenant un excès d'iode, est précipitée par une solution d'azotate d'argent, et le précipité est redissout dans de l'acide azotique dilué et chaud. On filtre la liqueur colorée en jaune clair et on précipite par l'ammoniaque dilué. On obtient un précipité floconneux, blanc qui est redissout et précipité plusieurs fois, puis lavé à l'eau. On le désargente puis on filtre à chaud

(1) *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, XXXVII, 427.

au bain-marie, et le liquide est ensuite mis à évaporer dans le vide au-dessus d'acide sulfurique. On obtient ainsi un sirop qui ne cristallise pas, et qui, desséché complètement, fournit des lamelles jaune clair. Ce corps renferme 63 p. 100 d'iode.

Calculé pour	$C^3H^9AzO^3I^2$	58,64 I 0/0
	$C^4H^8AzO^3I^3$	64,97 I 0/0

Il semble donc que la tyrosine puisse fixer trois molécules d'iode d'après Oswald, tandis que, d'après Vaubel, l'iodotyrosine ne renfermerait que 26 p. 100 d'iode, ce qui correspondrait à une demi-molécule seulement. Quoi qu'il en soit, le fait à retenir est la fixation de l'iode sur la tyrosine.

Oswald n'a pu obtenir d'une façon nette la fixation de l'iode sur l'autre groupement aromatique, mais se basant sur les recherches d'Emerson (1) qui a isolé par digestion pancréatique de la para-oxyphényléthylamine, qui ne donne pas la réaction de Millon, ne fournit ni indol, ni scatol par fusion avec la potasse, et donne cependant la réaction xanthoprotéique, il tend à faire rentrer dans ce groupe le corps iodé que l'on rencontre lors de l'action sur les peptones, et qui renferme 20 à 22 p. 100 d'ode.

(1) *Beiträge zur Chim. Physiol. und Path.*, I, 501, 1902.

CHAPITRE III

Action pharmacodynamique des iodiques.

§ 1. — *Absorption et élimination.*

Sauf en ce qui concerne certaines albumines iodées, l'action pharmacodynamique des divers iodiques est toujours la même, à l'intensité près et avec des modalités légèrement différentes suivant leur mode d'absorption et surtout suivant l'élimination de l'iode par les différents émonctoires. C'est toujours à la mise en liberté de l'iode à un moment donné que cette action pharmacodynamique doit être attribuée. Tant que l'iode n'est pas mis en liberté, les combinaisons dans lesquelles il se trouve engagé déterminent surtout des phénomènes intéressant la tension osmotique des liquides de l'organisme, mais les diverses actions d'ordre physiologique plus fines et plus profondes qui constituent la caractéristique pharmacodynamique de ces médicaments ne commencent à entrer en jeu que lorsqu'ils ont été décomposés dans l'économie.

A ce point de vue, il nous faut examiner successivement les divers groupes d'iodiques, mais auparavant nous tenons à faire remarquer que quel que soit le mode de décomposition des iodiques, elle s'accompagne, à un moment donné, de la mise en liberté d'une certaine quantité d'iode

qui, au contact des albuminoïdes du sérum sanguin ou des leucocytes, passe à l'état d'iodalbuminoïde. C'est seulement sous cette forme que l'on peut concevoir la circulation de l'iode médicamenteux dans l'organisme, et la mise en liberté ultérieure de cette substance.

Les iodures, introduits par une voie quelconque dans l'économie, obéissent aux lois générales de la chimie, et forment avec les chlorures du sérum sanguin des doubles décompositions qui se traduisent toujours par la formation d'iodure de sodium et de chlorure du métal de l'iodure ingéré. Ce fait a été amplement prouvé par un grand nombres de recherches, et il est inutile d'y insister, mais en outre, les iodures sont partiellement dédoublés, comme l'a démontré Binz, par les agents oxydants en présence de la cellule vivante, et il se fait dans ces conditions, même en présence de l'acide carbonique, une mise en liberté d'acide iodhydrique avec réduction ultérieure de cet acide. Les conditions réelles de cette décomposition des iodures dans l'économie nous sont encore inconnues, et il semble qu'elle s'effectue avec une intensité très variable suivant les individus et que c'est cette aptitude particulière à la mise en liberté de l'iode qui constitue l'idiosyncrasie de l'individu pour l'iode. Quoi qu'il en soit, cette utilisation de l'iode est toujours faible à la suite de l'administration des iodures et la majeure partie du produit s'élimine plus ou moins rapidement par l'urine et les autres émonctoires, sans être localisé dans les divers organes et sans avoir pu, par conséquent, exercer une action pharmacodynamique réelle. C'est en raison de ce fait que l'on est obligé de faire ingérer aux malades une grande quantité d'io-

dure pour en voir, en réalité, une faible partie seulement être absorbée réellement et localisée dans les tissus. A la suite de l'absorption des iodures on peut les déceler au bout de trois minutes dans l'urine, la salive, le mucus nasal, et celui des voies respiratoires. La majeure partie s'élimine dans l'espace de vingt-quatre heures, et si cette portion, au point de vue circulatoire et lymphagogue, est susceptible d'exercer une action, à la vérité non négligeable, elle est par contre inactive comme iodique vrai, et n'exerce aucune action sur la nutrition intime, et n'agit sur les excrétions que par suite de son action osmotique.

Avec l'iodure de potassium qui est l'iodure le plus employé, on voit qu'à la suite de l'absorption de petites doses, la transformation en iodure de sodium est rapide et totale, et que l'élimination est relativement peu rapide; avec des doses moyennes, la transformation en iodure de sodium est proportionnelle à la valeur de la dose et l'élimination plus active. Avec des doses fortes, la transformation est d'autant plus considérable que la quantité proportionnelle du potassium est elle-même plus grande et l'élimination est plus active. En d'autres termes, l'intensité avec laquelle s'effectue la double décomposition entre l'iodure de potassium absobé et le chlorure de sodium de l'organisme est d'autant plus accentuée que la dose aasorbée est plus considérable.

Les composés organiques de l'iode introduits dans l'économie sont assez rapidement décomposés, du moins ceux qui sont susceptibles de l'être, et également éliminés à l'état d'iodures alcalins, mais leur transformation en iodalbuminoïde se fait en proportion plus considérable qu'avec

les iodures, et il y a en réalité une meilleure utilisation de l'iode. L'élimination est moins brutale, plus lente à se mettre en train, d'une durée plus prolongée. Si les phénomènes d'iodisme peuvent se montrer avec ces médicaments comme avec les iodures, c'est parce qu'on les emploie à une dose trop élevée, et que l'iode mis en liberté exerce son action lymphagogue énergique, mais ces phénomènes sont toujours moins importants que ceux provoqués par les iodures alcalins. Les composés tanniques sont des corps susceptibles d'absorber des quantités considérables d'iode qui dissimulent en le transformant en composés organiques iodés dont la décomposition ultérieure est d'autant plus facile que la proportion d'iode combiné est plus élevée. Il est cependant inutile de fixer sur les tannins la quantité d'iode maximum, car on arrive à la production de composés qui au contact de l'air et de la lumière mettent lentement de l'iode en liberté, et sont par conséquent très instables.

L'iodocatéchine de Chevrotier, qui ne contient que 14 p. 100 d'iode, est un composé assez riche pour les divers emplois thérapeutiques, et il possède l'avantage, énorme à notre avis, de pouvoir être absorbé facilement dans l'économie, mais de ne céder son iode que lentement et progressivement, au contact des oxydants faibles, surtout des ferments oxydants. L'élimination de l'iode, à la suite de son absorption, ne commence à s'effectuer qu'au bout du deuxième ou du troisième jour, et se continue pendant les jours suivants avec une faible intensité.

Les composés albuminoïdiques, iodés, comme nous le verrons plus tard, ne se dédoublent que partiellement dans

l'économie et, lorsqu'on administre par voie gastrique à des animaux des albumines iodées, pendant un certain temps, on constate au bout de quelques jours la présence de ces albumines dans l'urine, mais il se forme aussi dans l'organisme des produits de dédoublement iodés, on y retrouve également des acides organiques iodés à côté de petites quantités d'iodures alcalins.

H. Labbé et Lortat-Jacob ont étudié récemment la localisation de l'iode dans les divers organes à la suite de l'emploi de diverses préparations iodées et sont arrivés aux résultats suivants :

Coefficient d'accumalation de l'iode.

	Foie	Rate	Poumon	Rein	Ganglions
KI..............	0.0000128	0.0000380	0.00003375	0.00002535	0.00003185
Iodosol...........	0.00000423	0.00001604	0.0000105	0.00002004	0.00000433
Iothion	0 000210	0.00002625	0.000008	0.000067	0.0002415
Iodipine...........	0.00000127	0.00000176	0.000000271	0.00000115	0.00000107
Iodomaïsine.......	0.0000116	0.00000536	0.00000709	0.0000170	0.00000363

Ainsi, les divers composés iodés présentent, à peu de choses près, les mêmes modalités pour leur localisation dans l'organisme. C'est la rate qui en localise le plus, avec un coefficient moyen de 2,161, puis le rein avec un coefficient de 2,50 ; viennent ensuite les ganglions, 3, et enfin le foie et le poumon 3,50. Ces phénomènes de localisation concordent assez bien avec ce que l'on sait de l'action de l'iode sur les tissus lymphoïdes : rate, ganglions.

Malheureusement, dans cette série d'expériences, les divers médicaments ont été introduits par voie d'injection

sous-cutanée souvent à doses exagérées et au point de vue pratique on ne peut en tirer de conclusions sur l'utilisation de ces divers composés. D'après ce tableau, en effet, on serait en droit de conclure que l'iodure de potassium est le médicament qui provoque la plus forte accumulation d'iode dans l'organisme, alors que les huiles iodées ne détermineraient presque aucune localisation de l'iode, ce qui est contradictoire avec les expériences de Winternitz qui a pu constater que ces composés se localisent principalement dans le foie et la moelle osseuse, et qu'ils sont utilisés ultérieurement d'une façon lente et continue.

Bourcet (1) et Gallard (2) ont également étudié la localisation de l'iode à la suite de l'emploi des iodiques et ils avaient pu constater que ce métalloïde se localise spécialement dans les organes riches en phosphores et en acides nucléiniques, en particulier dans le cerveau.

§ II. — *Action locale.*

L'action locale de l'iode est celle d'un irritant et d'un caustique. En raison de sa grande diffusibilité et de son affinité chimique énergique, il pénètre profondément les tissus, et contracte avec leurs éléments des combinaisons qui amènent rapidement leur désintégration. Le contact de l'eau iodée, ou d'une solution iodo-iodurée avec une membrane séreuse, détermine très rapidement un afflux de leucocytes qui sont agglutinés et une

(1) *Thèse*, Paris, 1900.
(2) *Comptes rendus Ac. sc.*, 1899, 1117.

desquamation endothéliale ; ultérieurement, on observe une phase durant laquelle la sérosité se montre moins riche en éléments cellulaires qu'à l'état normal. Lors de cette diapédèse on constate l'apparition de gros leucocytes mononucléaires et de macrophytes, qui constitue la caractéristique de cette leucocytose. Ce phénomène ne dure que quelques jours, et au bout de ce temps, les leucocytes se montrent en pleine régression et tendent à être remplacés par de fins globules graisseux et en même temps les éléments cellulaires voisins participent à cette dégénérescence.

Les iodures sont beaucoup moins irritants, mais cependant leur action sur les muqueuses provoque des phénomènes d'inflammation lorsqu'ils sont absorbés en nature, ou en solutions trop concentrées ; aussi, est-on obligé de toujours les prescrire en solutions diluées pour obtenir la tolérance gastrique.

Les composés organiques iodés sont par contre beaucoup moins irritants, et en particulier les iodotannins sont susceptibles d'être utilisés en nature, la mise en liberté de leur iode combiné ne se faisant que lentement et progressivement, et ne provoquant, lors de son absorption aucun phénomène d'irritation.

§ III. — *Action sur la circulation.*

Comme le démontre le professeur Pouchet, dans sa communication à l'Académie de Médecine (1), il faut, lorsqu'on

(1) *Comptes rendus de l'Ac. de med.*, 26 déc. 1905. *L'iode et les iodiques.* Doin, Paris, 1906.

aborde cette étude, considérer d'une façon très absolue et très distincte, d'une part, les résultats thérapeutiques, d'autre part, les résultats physiologiques, ou plutôt pharmacodynamiques obtenus avec les diverses préparations d'iode. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici cette communication, en l'illustrant des clichés qu'il a bien voulu nous prêter, et qui ont été reproduits dans son ouvrage sur l'*Iode et les iodiques*.

A doses thérapeutiques, l'iode et les iodures administrés à des individus sains ne modifient pas sensiblement leur tension sanguine. Au contraire, dans divers états pathologiques, ils provoquent un abaissement de la tension sanguine et des modifications importantes du rythme cardiaque, mais seulement dans des cas bien déterminés ; et à ces doses médicamenteuses l'action exercée par l'iode et les iodures est surtout le résultat des modifications que cet agent thérapeutique exerce sur le système lymphatique et sur le sang, dont il diminue la viscosité, provoquant ainsi une amélioration de la circulation capillaire périphérique.

Dans tous les autres cas où l'iode et les iodures agissent comme hypotenseurs, c'est à la suite d'un commencement d'action toxique, et en produisant une action dépressive exercée directement sur le cœur lui-même et amenant une action perturbatrice sur les vaso-moteurs centraux.

Comme l'ont montré les expériences de DE CYON, BARBERA, LAUDENBACH, l'iode est un agent hypertenseur à doses thérapeutiques, et, à doses fortes ou toxiques, un hypotenseur, par suite de son action dépressive sur le cœur.

L'action est très différente suivant que l'on emploie l'iode à l'état libre ou en solution dans les iodures alcalins (en particulier dans l'iodure de sodium, l'iodure de potassium), ou bien l'iode en combinaison organique, et, surtout, l'iode en combinaison albuminoïdique.

Lorsqu'on injecte aux animaux de l'iode à l'état libre en solution dans de l'iodure de sodium, on constate une légère accélération des contractions cardiaques, accompagnée d'une faible augmentation de l'énergie cardiaque si l'on opère avec des doses médicamenteuses comme le montrent les tracés suivants.

Si les doses sont fortes et deviennent toxiques, on voit alors se produire de l'accélération des contractions cardiaques avec abaissement de la tension sanguine en même temps qu'une diminution de l'énergie de la contraction myocardique ; un peu plus tard apparaissent des troubles de l'appareil vaso-moteur caractérisés par de longues et lentes oscillations de la pression coïncidant avec des alternances d'accélération et de ralentissement des contractions myocardiques dont l'énergie subit également des oscillations.

A une période plus avancée de l'intoxication, on voit se produire une exagération de ces phénomènes, puis l'accélération s'accroît, la pression sanguine tombe de plus en plus et, à la période prémortelle, on voit se produire des phénomènes d'arythmie. C'est la lutte ultime de l'élément myocardique.

Expérience 1

Iode libre en solution iodurée.

Chien de 9 kgr. 500. Injection à 9 h. 05, par la veine crurale, de 100 centimètres cubes d'eau iodurée tenant en dissolution 1 gr. 20 d'iodure de sodium et 30 centigrammes d'iode libre, soit 3 centigrammes d'iode par kilogramme d'animal. Vitesse de rotation du cylindre : 2 millimètres par seconde. Prpssion fémorale avec l'hémodynammètre de Ludwig (*Planche I*).

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 126 pulsations à la minute.

Ligne 9 h. 08. — Cinq minutes après le début de l'injection, légère accélération sans changement de pression, 146 pulsations.

Ligne 9 h. 40. — La pression artérielle reste sensiblement la même, tandis qu'il se produit une notable accélération avec diminution d'énergie, 202 pulsations.

Ligne 10 h. 35. — Abaissement de tension, ralentissement, légère augmentation d'énergie, apparition des oscillations de troisième ordre, démontrant l'intervention des influences vaso-motrices, 99 pulsations.

Ligne 11 h. 15. — Chute de tension artérielle, diminution d'énergie, 112 pulsations (*Planche II*).

Ligne 12 h. 25. — Accélération, diminution graduelle d'énergie, grandes oscillations de la tension artérielle, 120 pulsations.

Ligne 1 h. 05. — Diminution progressive d'énergie,

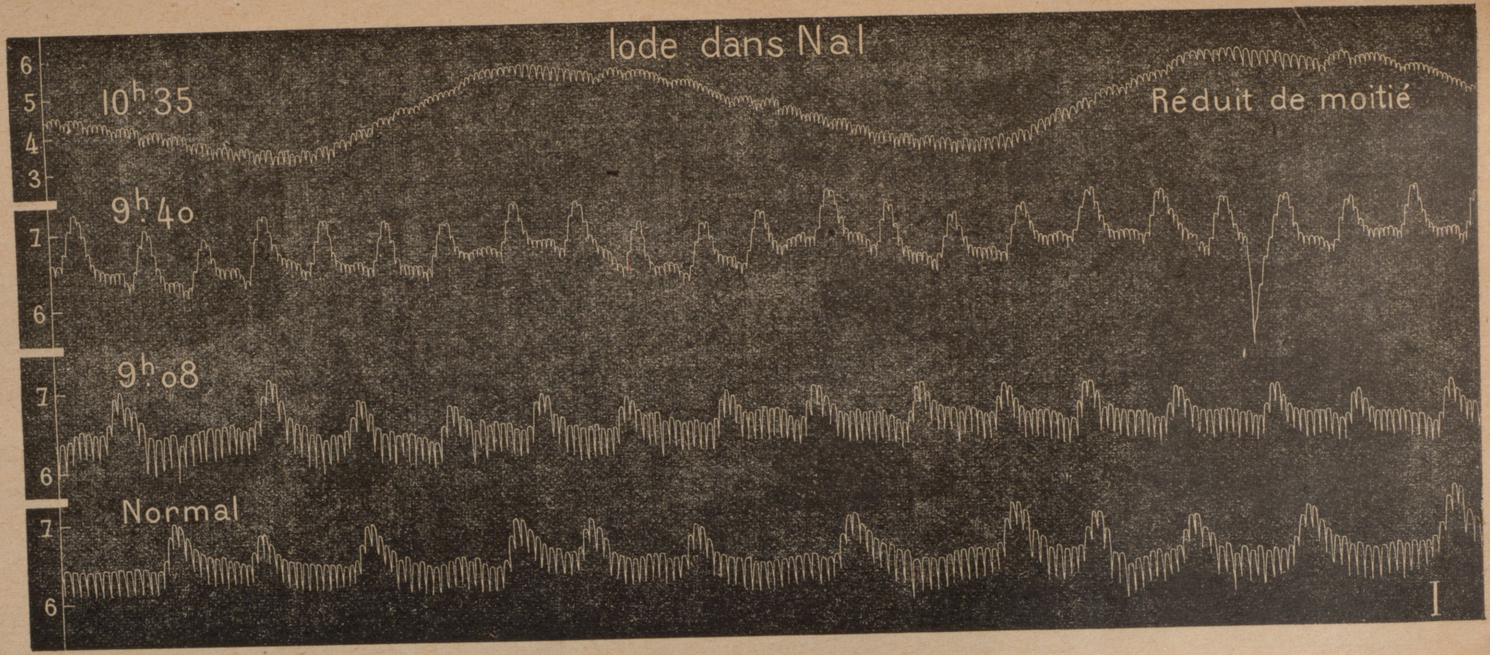


Planche I

Action de l'iode sur la circulation. (Expérience I.)

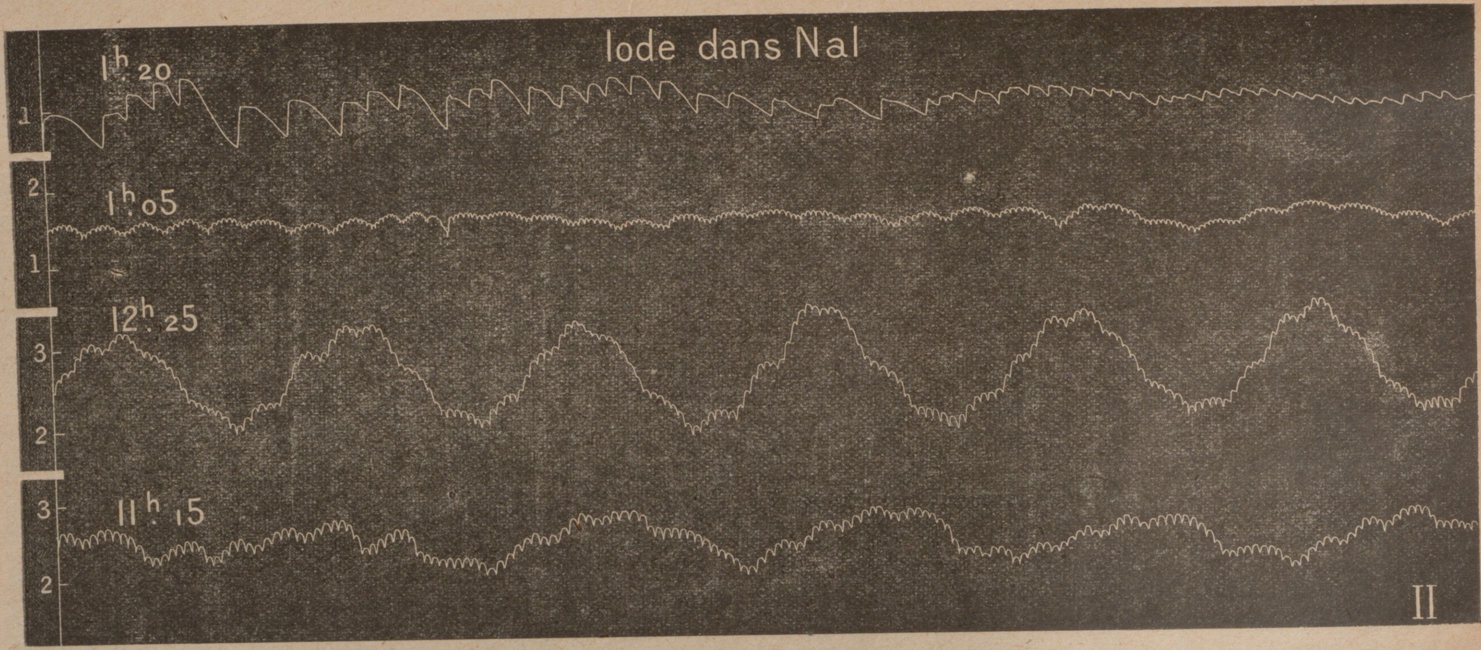


Planche II.
Action de l'iode sur la circulation. (Expérience I, suite.)

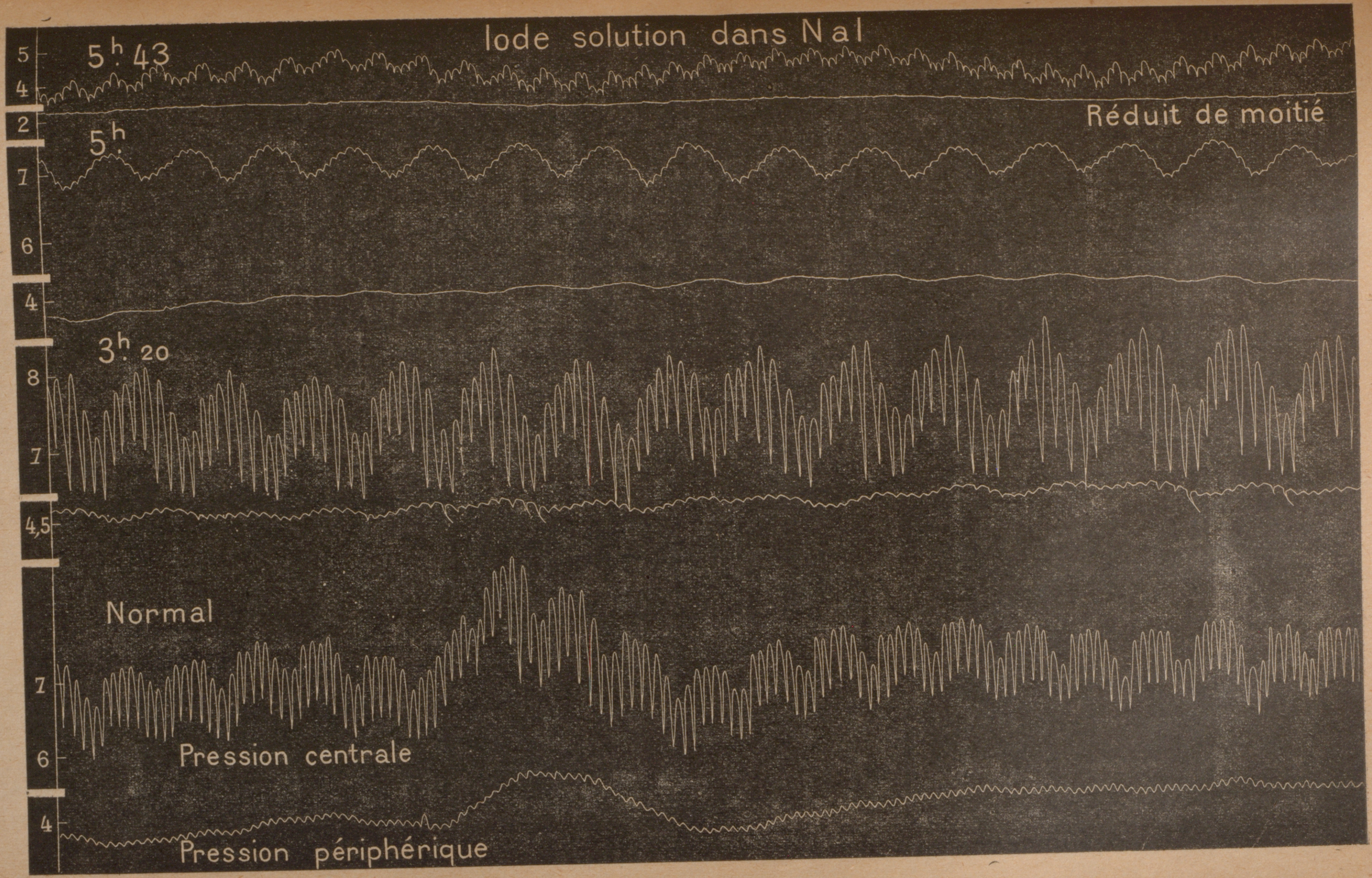


Planche III.
Action de l'iode sur la circulation (pressions centrale et périphérique). (Expérience II.)

abaissement graduel de la tension artérielle, accélération, plus de 300 pulsations.

Ligne 1 h. 20. — Chute complète de la tension artérielle ; ralentissement progressif, mort.

Expérience II

Iode libre en solution iodurée. Pression centrale et périphérique.

Chien de 10 kilogrammes. Injection à trois heures, par la veine curale, de 100 centimètres cubes d'eau tenant en dissolution 1 gr. 20 d'iodure de sodium et 0 gr. 30 d'iode libre, soit 3 centigrammes par kilogramme d'animal. Vitesse de rotation du cylindre 2 millimètres par seconde. Pression centrale dans l'une des fémorales (*Planche III*).

Pression périphérique dans l'autre fémorale, avec hémodynamomètre de Ludwig.

Ligne normale. — Tracé avant l'injection, 96 pulsations à la minute. Légère accélération immédiatement après l'injection (105). La courbe de pression artérielle périphérique suit exactement les variations de la courbe de pression centrale.

Ligne 3 h. 20. — Pas de variation sensible de la pression artérielle centrale, tandis que la pression périphérique a nettement augmenté comme le montre la différence moindre d'écart entre les deux courbes, léger ralentissement, 75 pulsations.

Ligne 5 heures. — Les oscillations extrêmes de la pression artérielle centrale sont moins considérables, tandis

que la valeur moyenne est restée sensiblement la même, la pression périphérique a nettement diminué en même temps que l'énergie des pulsations qui sont devenues très faibles et très accélérées, 130 pulsations.

Ligne 5 h. 43. — Abaissement marqué de la pression artérielle centrale ainsi que de la pression périphérique, pulsations ralenties, un peu plus énergiques, apparition des oscillations de troisième ordre démontrant l'intervention des influences vaso-motrices, 68 pulsations.

A partir de ce moment, baisse progressive des deux tensions artérielles, ralentissement, diminution d'énergie ; mort dans la nuit.

L'action dépressive, toxique, de l'iode sur le cœur peut être mise en évidence d'une façon très nette sur le cœur des animaux à sang froid. On voit d'abord se produire toute une série de phénomèmes dus à l'action irritante, inévitable, de la substance sur le myocarde et les accélérateurs du cœur ; puis, lorsque cette action s'est atténuée, on voit survenir une période où l'iode agit, au contraire, comme tonique du cœur et pendant laquelle s'effectue le retour à la normale avec légère exagération de l'énergie des contractions cardiaques. A doses faibles, cette action se maintient assez longtemps, puis tout rentre dans l'ordre ; mais, si les doses sont fortes et toxiques, cette période est de peu de durée et l'on assiste bientôt à des phénomènes de dépression cardiaque profonde ; la contraction myocardique s'effectue de plus en plus difficilement, n'est plus marquée que par une ligne légèrement sinueuse et le cœur meurt totalement inexcitable.

Expérience III

Action de l'iode libre sur le cœur de la grenouille.

Grenouille de 20 grammes. Injection, à 1 h. 43, de 1 centimètre cube dans chaque cuisse (total 2 centimètres cubes) d'une solution d'albumine iodée renfermant encore, par centimètre cube, 2 milligrammes d'iode non combiné à l'albumine ; tracé continu aussitôt après l'injection (*Planche IV*).

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 25 pulsations à la minute.

Ligne 6 minutes après injection. — 28 pulsations faibles, ventricule dilaté en attitude diastolique, pauses systoliques.

Ligne 9 minutes. — 28 pulsations un peu plus amples, l'état diastolique du ventricule est un peu moins accusé.

Ligne 12 minutes. — Ralentissement avec augmentation d'amplitude, 14 pulsations, les pauses systoliques tendent à s'effacer.

Ligne 33 minutes. — 12 pulsations faibles, les systoles ne s'effectuent plus que difficilement, la diastole est prolongée et lente.

Ligne, 40 minutes. — Arythmie, 14 à 15 pulsations très faibles et qui vont s'espaçant et s'affaiblissant de plus en plus.

Arrêt du cœur 1 h. 35 après l'injection. Ventricule vide et rétracté, exsangue, complètement inexcitable par faradisation, réflexes abolis 30 minutes après l'injection, la

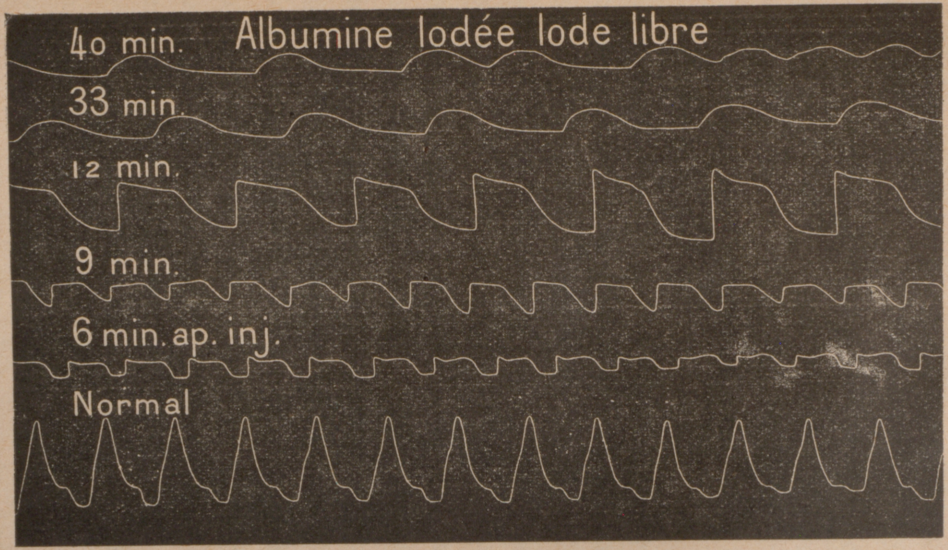


Planche IV.
Action de l'iode libre sur le cœur de la grenouille. (Expérience III.)

faradisation des muscles et des nerfs donne des résultats positifs, sauf dans les parties en contact avec la solution.

Avec l'iodure de potassium les choses se passent un peu différemment en raison de la présence du potassium dans la molécule. GERMAIN SÉE et LAPICQUE ont décrit dans l'action de ce sel sur l'appareil circulatoire deux phases distinctes : la phase de l'alcali et la phase de l'iode. Les phénomènes décrits par ces auteurs sont exacts, mais leur interprétation est défectueuse.

Lorsqu'on étudie l'action de l'iodure de potassium chez les animaux à sang froid, on voit se produire d'abord une phase de dépression circulatoire due à l'irritation causée paa cet agent sur le cœur tout entier ; puis plus tard, au contraire, une phase de renforcement des contractions cardiaques dont l'énergie devient de beaucoup supérieure à la normale, tandis que le nombre des contractions cardiaques est égal ou même légèrement supérieur au chiffre de l'état normal. Cette phase est due à l'action combinée de l'iode et du potassium qui agissent tous deux comme toniques et stimulants. Mais à partir de cet instant, c'est l'action du potassium qui devient prédominante, et l'on retrouve nettement les mêmes phénomènes que ceux provoqués par le chlorure de potassium dans les mêmes conditions. L'énergie des contractions cardiaques persiste, mais on voit se manifester de l'arythmie, la fréquence des battements diminue, puis l'énergie elle-même décroît progressivement et finalement le cœur s'arrête, contracturé, totalement inexcitable.

Il ne faut pas en conclure que l'iode ne manifeste pas

son action toxique à cette période, mais cette action est, en quelques sorte, masquée et pervertie par suite de l'action toxique plus énergique exercée par le potassium sur le système nerveux central.

Expérience IV

Action de l'iodure de potassium sur le cœur de la grenouille.

Injection de 1 centimètre cube de solution d'iodure de potassium à 10 grammes p. 100. Grenouille de 34 grammes. Distension ventriculaire presque immédiate, systole difficile, faible, avec tendance à la contracture diastolique. Aprés une phase convulsive, réapparition de l'énergie ventriculaire, mais avec ataxie. On observe tantôt la contracture, tantôt la distension ventriculaires. Retour à la régularisation, une heure après l'injection. Diminution d'énergie et arrêt brusque 1 h. 23 après l'injection. Cet arrêt dure 144 minutes, puis, après faradisation et excitation mécanique, le ventricule reprend ses mouvements rythmiques qui persistent pendant 11 minutes pour s'arrêter ensuite définitivement. A ce moment, la faradisation, l'excitation mécanique, l'instillation de pilocarpine sont impuissantes à faire réapparaître les contractions.

Réflexes abolis 40 minutes après l'injection, mais persistance des mouvements spontanés ; muscles, moelle, nerfs excitables par le courant faradique. Tracé continu débutant une minute après l'injection (*Planche V*).

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 37 pulsations à la minute.

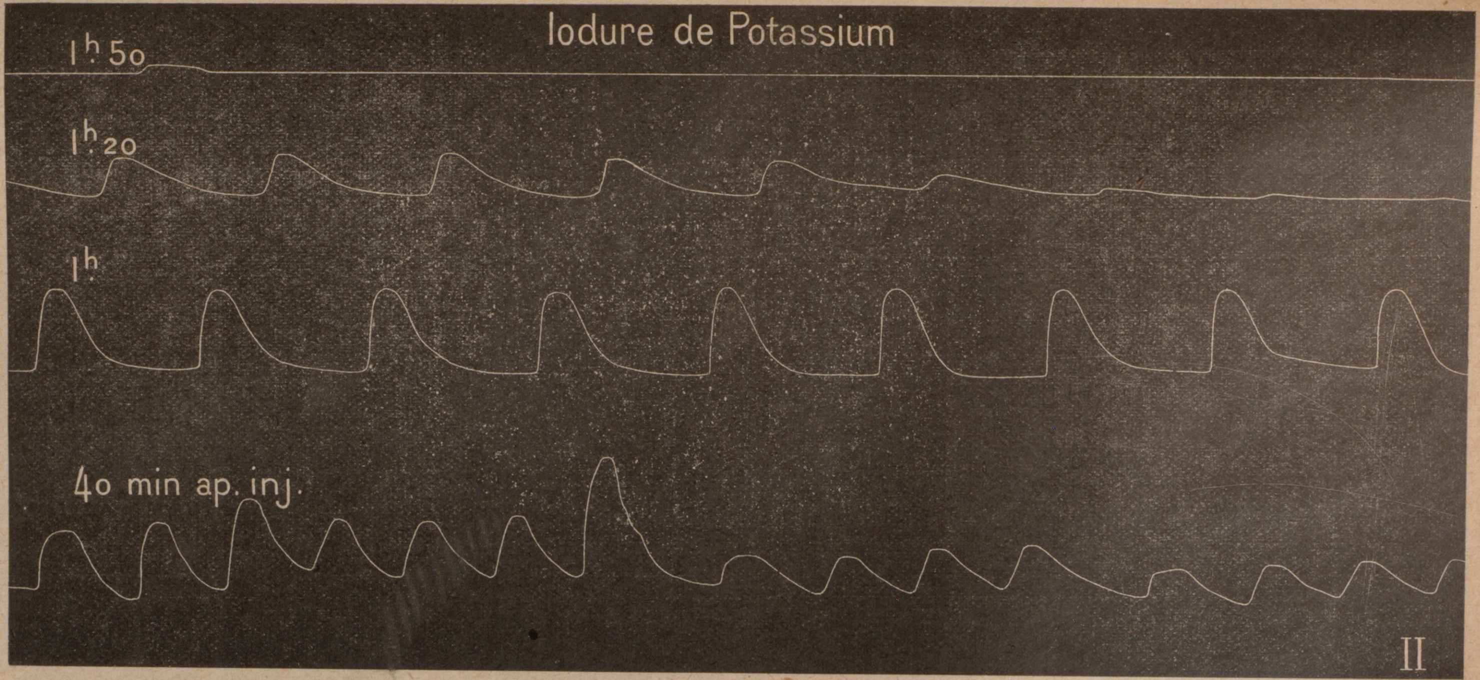


Planche V.
Action de l'iodure de potassium sur le cœur de la grenouille. (Expérience IV.)

Ligne, 7 minutes après injection. — Distension ventriculaire, dédoublement diastolique, systole difficile, faible, 31 pulsations.

Ligne, 20 minutes. — Tendance à la contracture diastolique, 37 pulsations.

Ligne, 32 minutes. — Changement de position du cœur qui se redresse dans le cuilleron ; après des alternatives de contracture et de distention ventriculaire, retour à l'énergie primitive, 36 pulsations.

Ligne, 34 minutes. — Arythmie, 35 pulsations.

Ligne, 40 minutes après injection. — Arythmie encore plus accentuée que dans la figure précédente, 31 pulsations (*Planche VI*).

Ligne, 1 heure. Ralentissement et retour à la régularisation, 20 pulsations.

Ligne, 1 h. 20. — Diminution graduelle d'énergie aboutissant à un arrêt passager durant 14 minutes, après quoi les pulsations reprennent presque aussi énergiques que celles inscrites dans la ligne, 1 heure.

Ligne, 1 h. 50. — Arrêt définitif, 11 minutes après la reprise.

Chez les animaux à sang chaud, la scène est encore plus complexe ; le potassium a le rôle prépondérant dans la première période, l'action de l'iode est prédominante dans les phases successives. Dès le début, il se produit une accélération passagère avec augmentation du nombre des pulsations cardiaques et diminution de l'énergie myocardique (phénomènes qui paraissent devoir être attribués à une influence irritante) ; puis on voit se produire rapide-

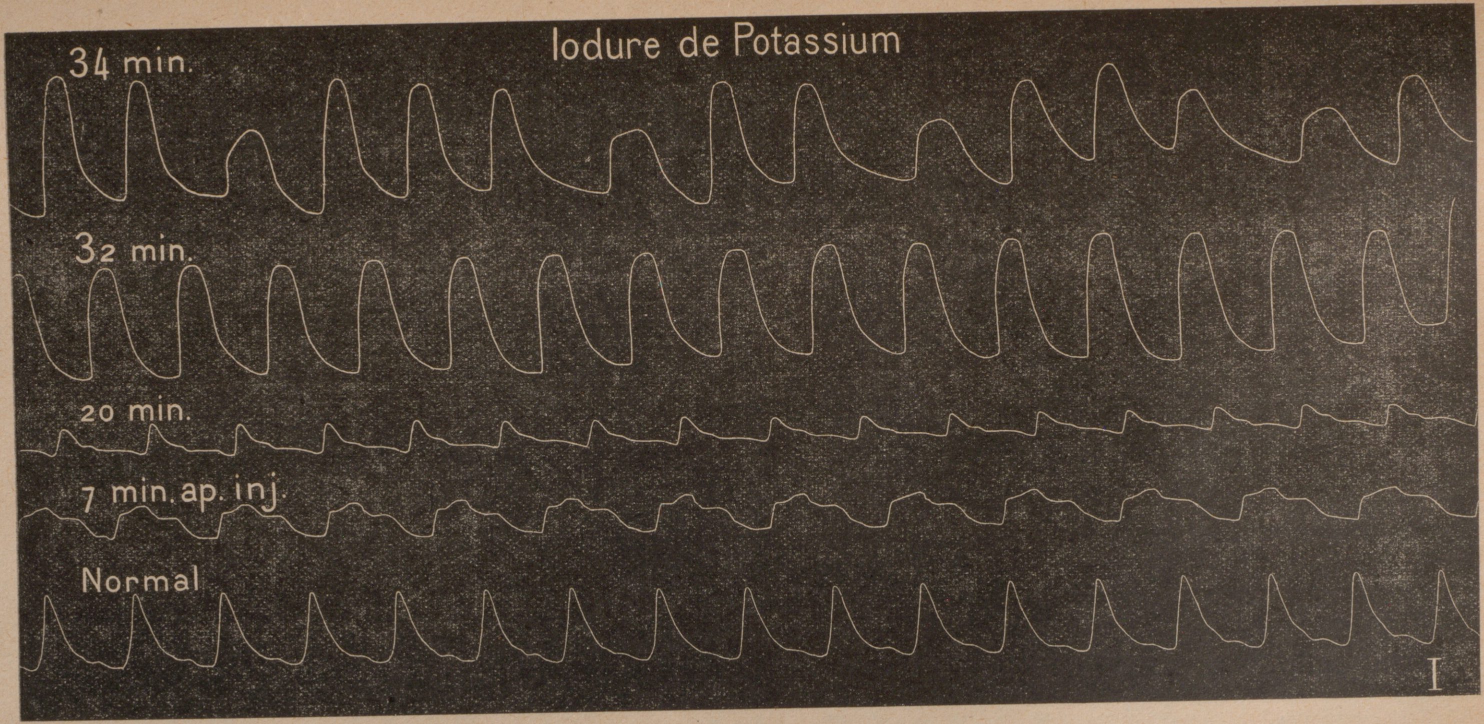


Planche VI.
Action de l'iodure de potassium sur le cœur de la grenouille. (Expérience IV, suite.)

ment une chute progressive de la tension avec ralentissement des contractions cardiaques qui deviennent plus énergiques. A cette période, également passagère, fait suite une réascension de la pression sangnine, le ralentissement des contractions cardiaques et leur énergie restant presque constants ; puis surviennent des alternatives d'accélération et de ralentissement.

Jusqu'ici l'influence du potassium est prédominante, mais bientôt l'action toxiqne de l'iode se fait jour ; on assiste alors à un abaissement lent et progressif de la pression, les pulsations augmentent de nombre, mais diminuent d'énergie. Un peu plus tard, l'accélération va en s'accentuant et l'énergie diminue encore ainsi que la pression sanguine ; les oscillations de troisième ordre se manifestent, et la scène se termine d'une façon identique à celle décrite à propos de l'iode en solution dans l'iodure de sodium.

Expérience V

Action de l'iodure de potassium sur la circulation.

Chien de 11 kilogrammes. Injection lente, en une seule fois, de 300 centimètres cubes d'une solution aqueuse à 9,5 p. 1000 d'iodure de potassium, soit 25 centigrammes par kilogramme d'animal. Vitesse de rotation du cylindre : 4 mm. 5 par seconde. Injection par la veine crurale à 2 h. 02. Pression fémorale avec l'hémodynamomètre de Ludwig.

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 84 pulsations à la minute.

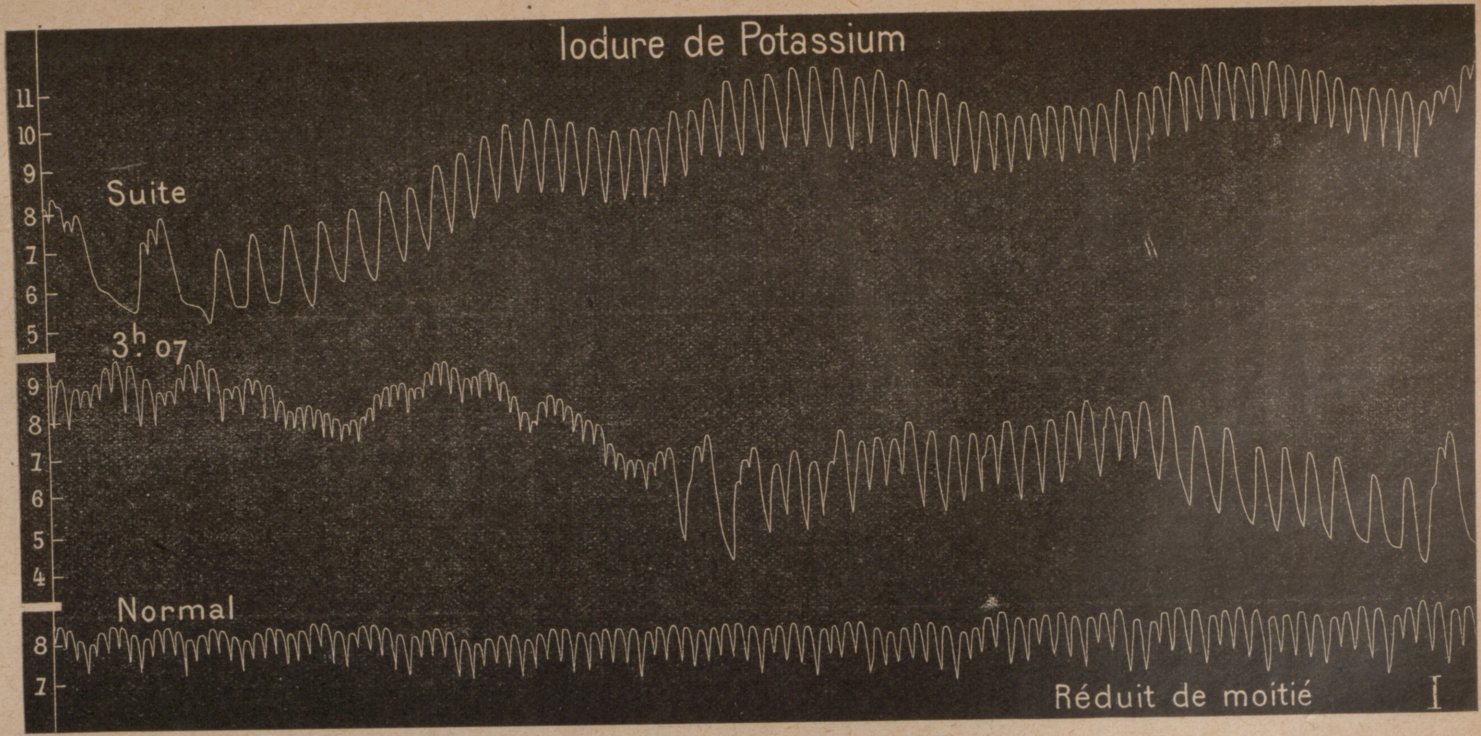


Planche VII.
Action de l'iodure de potassium sur la circulation. (Expérience V.)

Ligne 3 h. 07. Il y a erreur de chiffre et on doit lire 2 h. 07. — Cinq minutes après le début de l'injection, baisse progressive, puis réascension de la tension artérielle, grandes oscillations, ralentissement ; dans la troisième ligne, qui est la suite de celle-ci, on compte 46 pulsations cardiaques. Cette phase est suivie d'une accélération passagère durant laquelle le nombre des pulsations monte jusqu'à 112, la tension artérielle oscillant entre 17 et 20.

Ligne 2 h. 30. — Début de l'abaissement lent et continu de la tension artérielle, ralentissement par rapport à la phase immédiatement précédente, 80 pulsations (*Planche VIII*).

Ligne 3 heures. — Mêmes phénomènes encore plus accentués, 68 pulsations, diminution d'énergie des contractions.

Ligne 6 heures. — Diminution d'énergie et accélération considérable, 200 pulsations, chute continue de la tension apparition d'oscillations de troisième ordre démontrant l'intervention des influences vaso-motrices.

L'animal est mort dans la nuit.

La première période (phase du potassium de Germain Sée) constitue donc la seule différence existant entre les effets de ces deux expérimentations. Les autres phénomènes indiqués par les divers expérimentateurs, et en particulier par Henrijean et Corin, sont des phénomènes d'irritations dus en grande partie à des modifications physico-chimiques des tissus et du sang par suite de l'emploi de solutions exagérément hypertoniques.

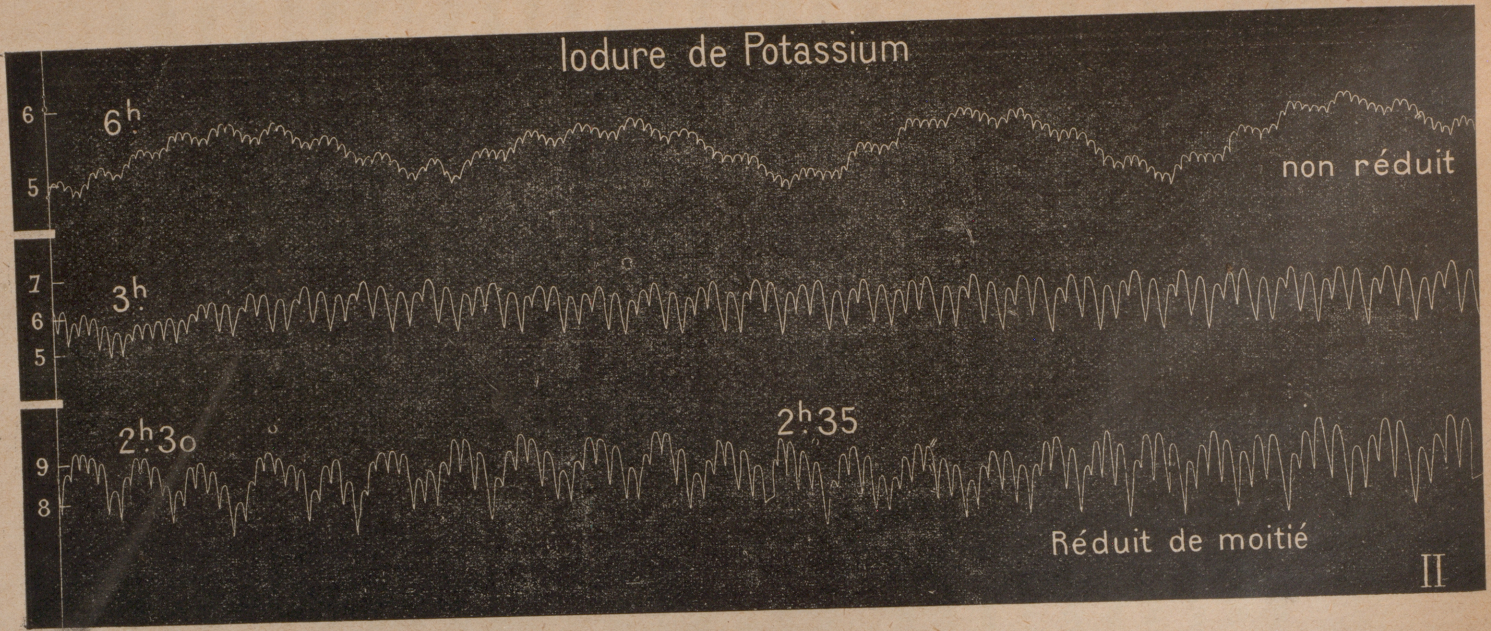


Planche VIII.
Action de l'iodure de potassium sur la circulation. (Expérience V, suite.)

Il n'y a donc pas d'inconvénients à désigner cette première phase par la qualification de phase de l'alcali, mais en la restreignant au seul cas de l'emploi de l'iodure de potassium. Dans les autres cas, elle est inexacte, les troubles constatés parfois sont dus exclusivement à des phénomènes d'irritation et peuvent s'éviter en prenant certaines précautions opératoires. Pour synthétiser l'action de l'iode au point de vue purement pharmacodynamique, on peut, avec des doses toxiques, distinguer trois périodes au cours desquelles se constatent les modifications suivantes.

Tension artérielle et rythme. — Immédiatement, légère accélération, puis, la pression restant la même, on observe du ralentissement avec augmentation de l'amplitude. Ensuite, la pression ne variant pas sensiblement, on note une diminution d'énergie, le nombre des pulsations cardiaques restant d'abord à peu près invariable. Un peu plus tard, survient de l'accélération accompagnée d'une diminution encore plus accentuée d'énergie et une baisse assez considérable de la pression. Au cours de cette période, on voit apparaître les grandes oscillations traduisant les perturbations des vaso-moteurs ; puis l'accélération s'accroît, la pression baisse de plus en plus. Survient enfin la période ultime de l'intoxication : l'arythmie, dernier effort du myocarde. Le cœur meurt en diastole, totalement inexcitable.

Tension artérielle périphérique. — La pression périphérique monte d'abord légèrement, puis redevient normale pour remonter ensuite de nouveau légèrement. Elle

finit par baisser parallèlement à la tension artérielle centrale et à subir les mêmes variations.

Tension veineuse. — Pendant tout ce que l'on pourrait appeler la première et la seconde période, on observe une augmentation lente et progressive de la tension veineuse, qui ne commence à fléchir qu'à la période toxique, au moment où apparaît la diminution d'amplitude et d'énergie des contractions cardiaques.

§ IV. *Mécanisme de l'action des iodures.*

Par l'emploi de doses médicamenteuses répétées, on constate un abaissement plus ou moins accentué et prolongé des tensions artérielles centrale, périphérique et veineuse, avec une légère accélération sans diminution marquée d'énergie. Cette énergie des contractions cardiaques reste invariable même au moment du minimum de pression ; par conséquent cette baisse de pression, lorsqu'elle se produit, n'est pas la conséquence d'une diminution d'énergie du myocarde et à ce moment on constate qu'il se produit de la vaso-constriction qui se manifeste nettement lorsqu'on pratique une incision sur l'animal en expérience. Du reste, cette vaso-dilatation devrait être tellement considérable pour expliquer cet abaissement de la pression, à la suite de l'emploi de fortes doses d'iodure, que la quantité normale du sang devrait être doublée, ce qui est absolument irréalisable. Cette chute de pression ne peut donc être expliquée que par la diminution du vo-

lume sanguin et ce fait a été bien mis en évidence dans le travail d'Henrijean et Corin. Ces auteurs ont pu constater dans une expérience entre autres les chiffres suivants : A l'état normal 6.250.000 hématies ; trois heures après l'injection d'iodure 2.400.000 ; après vingt-quatre heures, 4.125.000.

L'augmentation primitive s'observe même lorsque la chute de pression est ultérieurement faible, ce qui concorde bien avec l'existence d'une transsudation et d'une vaso-constriction concomitante.

Si les actions nerveuses exercées par l'iode et les iodures sont faibles et difficiles à mettre en évidence, les modifications subies par le sérum sanguin sont des plus nettes et en dehors de l'action lymphagogue provoquant ces phénomènes de concentration puis de dilution du sérum sanguin, il faut faire également intervenir des modifications de viscosité de ce liquide.

La vaso-constriction détermine l'élévation de la pression sanguine; mais la transsudation du sérum, favorisée par la diminution de la viscosité détermine la chute et suivant que l'un ou l'autre de ces phénomènes prédominera à un moment déterminé, la résultante se traduira par une augmentation ou une diminution de la pression. Cette transsudation du sérum, cette action lymphagogue exercée par les iodures se traduit également par la diurèse et par le passage et l'accumulation de liquide dans les cavités séreuses, par de l'œdème du tissu cellulaire sous-cutané et même, dans certains cas, par de l'œdème pulmonaire.

Les résultats contradictoires fournis par les différents auteurs qui signalent les uns une augmentation de pression

sanguine, les autres une diminution, s'expliquent facilement par la prédominance de l'un ou l'autre de ces phénomènes. Avec les différents iodures, en effet, suivant la proportion plus ou moins considérable d'iode mise en liberté, les modifications de volume du sang seront plus ou moins considérables et l'abaissement de la tension s'effectuera proportionnellement à ces modifications. Avec l'iode, le résultat est certain et l'on observe toujours un abaissement lent et continu de la tension sanguine et une accélération cardiaque sous l'influence de doses modérées, plutôt faibles ; cette chute dure de une à deux heures ou plus ; la pression artérielle passe par un minimum, puis remonte de façon à atteindre et même à dépasser un peu la valeur primitive.

Le mécanisme de cette action est surtout vasculaire, et à doses thérapeutiques, c'est surtout dans l'amélioration de la circulation périphérique, dans l'action lymphagogue, dans l'augmentation de l'élimination urinaire qu'il faut chercher la clef de ce problème.

Le relèvement de la tension est la conséquence non seulement de la vaso-constriction, mais surtout de la rentrée du liquide dans les vaisseaux sanguins, comme le démontrent la dilution ultérieure du sang et la diminution apparente du nombre des hématies, Il se produit même parfois un léger degré d'hydrémie en rapport étroit avec l'action énergiquement lymphagogue des iodures. Si, à cette période de transsudation exagérée, vient se joindre une action irritante exercée sur les parois vasculaires, soit par suite de la mise en liberté d'une trop forte proportion d'iode, soit par suite de l'action irritante exercée par une solution sa-

line trop concentrée, on verra se produire des accidents tels que les hémoptysies, le purpura, les exsudats pleurétiques sanguinolents, qui ont été parfois signalés comme des phénomènes d'iodisme.

L'action de l'iode et des iodiques sur le système nerveux cardiaque quoique bien étudiée par de Cyon, Barbera, Laudenbach, est encore assez obscure sur bien des points. Il semble que cette action revienne à celle exercée par de très minimes quantités d'iode libre et qu'elle peut se résumer en une action excitante sur les nerfs voso-constricteurs et les accélérateurs cardiaques, tandis que les nerfs vaso-dilateurs et les nerfs modérateurs subissent une diminution plus ou moins accentuée de leur excitabilité. Avec des doses fortes, l'action hypotonique de l'iode signalée par de Cyon est due à l'action toxique exercée sur le myocarde et venant contrebalancer, au-delà, l'action nettement hypertonique de ce médicament, due à l'exagération de tonicité du sympathique et à la dépression du pneumogastrique.

§ V. *Action lymphagogue et lymphoïde.*

Nous avons vu que nous devons attribuer en partie l'action circulatoire des iodiques à des modifications apportées à la masse du sang et à sa constitution moléculaire, déterminant des modifications dans sa viscosité et facilitant la circulation périphérique malgré la vaso-constriction déterminée par l'excitation des appareils nerveux. Nous avons également constaté que ces variations de volume de

la masse sanguine étaient déterminées par la transsudation d'une partie du sérum sanguin dans les espaces lymphatiques et périlymphatiques et que l'iode, en définitive, constitue un agent lymphagogue de premier ordre agissant non seulement en augmentant le volume de la lymphe mais exerçant également une action excitante sur le tissu lymphoïde sur lequel il a des tendances à se fixer, presque exclusivement, comme LORTAT JACOB l'a démontré (1).

Cette hyperactivité du tissu lymphoïde déterminée par l'iode se manifeste surtout par une hyperleucocytose mononucléaire persistante et caractéristique, qui la différencie nettement des réactions polynucléaires que déterminent d'autres substances comme les sérums, les saponines, les acides nucléiniques. Dans tous les processus aigus ou subaigus, d'après LORTAT-JACOB, il y a conservation de l'activité du tissu lymphoïde des ganglions et de la rate ; parfois même sous l'influence de petites doses répétées, la suractivité de ce tissu est intense, on note assez souvent de la congestion de ces organes et une réaction plus ou moins accusée des cellules fines du réticulum et l'absence de cellules éosinophiles. L'iode peut donc être considéré, comme le fait remarquer le professeur POUCHET, un *médicament spécifique du tissu lymphoïde*. Ces différents phénomènes se manifestent avec tous les iodiques mais avec des modalités diverses suivant ceux qui sont introduits dans l'économie.

Avec les iodures, composés salins facilement diffusibles, l'action lymphagogue est beaucoup plus prononcée qu'avec l'iode ou les iodotannins et cette différence tient surtout

(1) *Thèse*, Paris, 1902.

à ce que, comme l'ont démontré les expériences de HEIDENHAIN et DE VRIÈS, les composés les plus diffusibles sont ceux qui excitent le plus la transsudation. On sait également que pour les sels dans une même série de métaux et pour une concentration déterminée, les sels les plus lymphagogues sont ceux qui possèdent le poids moléculaire le moins élevé. Ces différentes notions expliquent, par conséquent, pourquoi les iodures déterminent plus facilement des phénomènes d'iodisme, alors que les autres composés iodés ne déterminent que des accidents d'une façon beaucoup plus exceptionnelle. Il y a également une autre raison, c'est que ces derniers composés utilisent beaucoup mieux leur iode, le fixent plus facilement sur les molécules albuminoïdes de l'économie et ne le laissent pas éliminer rapidement et en grande quantité par le rein et les autres émonctoires. Il n'est pas besoin pour exercer une action thérapeutique efficace de faire circuler dans l'économie une grande quantité d'iode, qui devra être éliminée, et l'on a pu constater, surtout chez les antério-scléreux, que des doses faibles d'iodures étaient beaucoup mieux tolérées et beaucoup plus efficaces que des doses relativement fortes. L'action lymphoïde de l'iode est utile mais son action lymphagogue ne paraît pas l'être et se produit bien assez avec les préparations iodées organiques, en raison de l'action même qu'elles exercent sur la nutrition générale.

Les derniers travaux de MOUSSU et d'ASCHER sur l'origine de la lymphe ont montré que son écoulement était fonction de l'activité physiologique des tissus et que cette lymphe était élaborée par les tissus qui en puisent les éléments dans le sang.

Les tissus vivent non pas dans le sang mais dans le plasma qui les enveloppe, après avoir traversé les capillaires par transsudation ou exosmose. L'atmosphère plasmatique qui baigne les tissus est interposée entre deux réseaux capillaires et se renouvelle sous la poussée des forces osmotiques qui l'enlèvent aux capillaires sanguins et la font pénétrer dans les capillaires lymphatiques. L'iode et les iodiques sont de puissants modificateurs de la nutrition et c'est pour cette raison que ce sont des lymphagogues, c'est parce qu'ils augmentent la tension osmotique du plasma cellulaire qui se charge d'une plus grande quantité de matériaux de désassimilation.

Les modifications circulatoires qu'ils exercent et en particulier les variations de la pression sanguine qui ont bien été mises en évidence par les tracés du professeur Pouchet et Chevalier viennent encore aider à cette action lymphagogue car l'écoulement du plasma hors des capillaires ne dépend pas seulement des tissus en activité mais des modifications circulatoires liées à l'activité des tissus, et il semble bien que ces modifications circulatoires se traduisent surtout par des variations incessantes de vitesse et de pression dans les vaisseaux périphériques. On a voulu attribuer aux iodiques une action particulière sur les parois des capillaires, cette action n'est rien moins que prouvée et elle est du reste inutile pour expliquer les divers phénomènes observés. L'action stimulante de désassimilation provoquée par l'iode suffit pour tout expliquer, et pour les iodures, dont les effets lymphagogues sont plus énergiques encore leur diffusibilité plus considérable, leur poids moléculaire peu élevé, leur dédoublement permettant la mise

en liberté d'une quantité importante d'iode à un moment déterminé, sont largement suffisants pour écarter toute autre hypothèse.

§ VI. *Action sur la nutrition.*

La clef de l'action pharmacodynamique des iodiques c'est son action sur la nutrition.

Pendant longtemps les divers expérimentateurs n'ont point été d'accord sur cette action ; et les uns signalaient une augmentation de l'élimination de l'urée alors que d'autres constataient au contraire une diminution de la quantité excrétée. Dans cette étude, il importe essentiellement de tenir compte de l'action propre due à l'élément ou aux éléments combinés à l'iode ; dans certains cas, en effet, l'action de l'élément électro-positif peut être prédominante et masquer complètement ou même faire varier en sens inverse l'action de l'iode.

Maintenant, on sait d'une façon certaine que l'iode agit comme un excitant des processus de désassimilation, qu'il faut pour qu'il soit actif qu'il puisse se dégager de la combinaison sous laquelle il a été ingéré et que, mis en liberté, il se fixe sur les albuminoïdes de l'économie pour donner naissance à des albumines iodées assez instables et douées d'une labilité plus grande que les albumines non iodées. On sait également qu'il possède une électivité particulière pour les albumines de néo-formation et pour le tissu lymphoïde.

Nous avons assez insisté dans la première partie de ce

travail sur l'action de l'iode, sur son action sur la molécule albuminoïde pour que l'on soit persuadé que toute molécule d'albumine iodée est vouée à une destruction rapide par le fait même de la fixation de l'iode sur elle. Cette albumine iodée circulante dissémine l'iode dans tout l'organisme et y joue le rôle d'élément étranger, excitant d'abord une abondante leucocytose et ultérieurement une leucolyse. qui joue également un rôle important dans les processus désassimilateurs.

La décomposition des albumines iodées, nous l'avons vu, s'accompagne d'une mise en liberté d'iode capable de reconstituer une combinaison avec une nouvelle molécule d'albumine, et la proportion d'azote éliminé par l'urine est toujours de beaucoup supérieure à celle correspondant à l'iode capable de provoquer la désintégration de l'albumine représentée par ce chiffre d'azote.

L'élimination du phosphore sous l'influence des iodiques est parallèle à celle de l'azote et ce fait tend à prouver que la désassimilation qu'ils provoquent porte, comme le fait remarquer Pouchet, sur certains tissus déterminées ne différant pas de ceux qui sont intéresés normalement et qu'il s'agit là d'une désassimilation normale simplement exagérée.

L'augmentation de l'élimination des chlorures est en concordance parfaite avec l'action lymphagogue exercée par les iodiques suivie de la diurèse appauvrissant le sang en eau et en sels solubles.

La dissociation rapide des albuminoïdes et spécialement des albuminoïdes pathologiques ou de néo-formation sous l'influence des iodiques se traduit par une éli-

mination rapide du groupement azoté de cette molécule albuminoïde. Le groupement gras mis alors en liberté se localise partiellement, ce qui explique les dégénérescences graisseuses constatées chez les animaux longtemps soumis à l'action des iodures ; mais, une partie est également brûlée par l'organisme et ce fait fut prouvé par HENRIJEAN et CORIN, qui ont pu constater, au début de l'action des iodures, une augmentation persistante du quotient respiratoire, quelquefois telle, qu'il devenait supérieur à celui de l'animal en pleine digestion, alors que les iodiques étaient administrés après une période de jeune de trente-six heures.

Cette action désassimilatrice de l'iode ne s'exerce pas seulement sur les albuminoïdes constitutifs des tissus mais aussi sur leurs produits de dédoublement incomplets et sur les toxines autogènes et hétérogènes de l'économie qu'il oxyde et détruit. Cette destruction chimique vient suppléer et aider à l'action des macrophages, dont il active la genèse et qui interviennent, surtout à la période tardive des infections, pour débarrasser l'organisme des déchets cellulaires, microbiens, toxiniques. Comme le fait bien remarquer LORTAT-JACOB, les iodiques, par leurs réactions sur les séreuses, le sang et par leur action excitative des fonctions lymphoïdes et des processus de désassimilation sont dans les infections des agents précieux d'immunisation et de défense de l'organisme.

CHAPITRE IV

Action pharmacodynamique des albumines iodées.

On a utilisé pour cette étude des albumines iodées préparées avec de l'albumine d'œufs frais, diluée dans de l'eau additionnée de bicarbonate de soude, et traitée à la température du laboratoire, par une solution iodoiodurée contenant 9 grammes d'iode et 36 grammes d'iodure de potassium pour 100 d'eau. Cette albumine iodée contenait environ 9 p. 100 d'iode fixé sur sa molécule (9,93 p. 100 exactement). L'excès d'iode et d'iodure était enlevé, soit par précipitation avec de l'alcool fort, soit par dialyse. Dans ce dernier cas, on a pu constater que lorsque la dialyse était complète, l'albumine iodée prenait un aspect gélatineux et se coagulait ; cette coagulation s'opère moins rapidement si on soustrait l'albumine à l'action de l'air et de la lumière. Cette albumine rapidement dialysée coagule légèrement par l'action de la chaleur, mais seulement à l'ébullition, elle ne coagule plus par ébullition en présence de l'acide acétique ; traitée par le réactif de Millon, elle donne un précipité blanc, et une liqueur rouge, et un précipité rose après ébullition. Elle fournit un précipité traitée par le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique, ainsi que par l'acide picrique.

Au bout d'un certain temps, lorsqu'elle s'est coagulée

spontanément, on constate qu'elle s'est acidifiée et ne peut se redissoudre dans du sérum alcalin. Elle donne alors encore la réaction de Millon, mais par contre, ne fournit plus de précipité avec l'acide picrique et avec le mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique. En même temps, ses propriétés physiologiques et surtout l'action exercée sur la pression sanguine sont complètement modifiées.

Les albumines iodées précipitées par l'alcool et complètement débarrassées de leur excès d'iode et d'iodure, puis séchées dans le vide se conservent plus longtemps avec leurs propriétés physiologiques, mais finissent cependant toujours par les perdre. Elles se dissolvent assez difficilement dans les solutions de sérum alcalin et donnant une solution lactescente.

I. — *Absorption et élimination.*

L'absoption des albumines iodées est assez rapide. Leur élimination, par contre, est assez lente et ce n'est guère qu'au bout de trois jours qu'on peut retrouver de l'iode dans l'urine des animaux en expérience. Hofmeister, Schmidt, mais surtout Max Mossé et Carl Neuberg, ont étudié la localisation et l'élimination des albumines iodées. Leurs résultats sont assez concordants.

Ils ont conclu de leurs expériences que ces corps étaient peu toxiques et ils ont pu en administrer 50 grammes par jour, à un chien de moyenne taille, pendant vingt-cinq jours sans voir se manifester de phénomènes toxiques. Ils ont constaté qu'à partir du quatrième jour on pouvait re-

trouver dans l'urine de cet animal une petite quantité d'iode et que ce métalloïde s'y trouvait en partie à l'état inorganique, en partie en combinaison organique difficilement dissociable. Ces combinaisons organiques ont même pu être isolées et ils les ont identifiées, d'une part, à de l'*acide iodohippurique* et a de l'*acide iodobenzoïque* (para). A la fin de l'expérience, ils ont noté des phénomènes d'irritation du côté du rein, se traduisant par de l'albuminurie légère et une coloration acajou foncé de l'urine qui contenait des pigments biliaires. L'animal étant sacrifié à la fin de l'expérience ils ont retrouvé dans le sang et dans le sérum de l'iode, à l'état d'iodure dans les globules à l'état organique. Le foie contenait également de l'iode à l'état organique dans le plasma et dans le tissu hépatique lui-même.

Mossé et Neuberg n'ont pu en retrouver dans les autres organes. Des solutions d'iodalbumine injectées par voie intra-veineuse chez le lapin passent rapidement dans l'urine non décomposées ou seulement partiellement décomposées, mais il est à remarquer que ces auteurs ont employé des doses de 0 gr. 70 par kilogramme d'animal.

Nous sommes arrivés à des résultats analogues. Pendant cinq jours, un chien de 22 kgr. 500 a reçu avec ses aliments 20 grammes d'albumine iodée dialysée et coagulée, humide. Le lendemain, l'évaporation de 100 grammes d'urine ne fournit que des traces d'iode. Les jours suivants, la quantité éliminée fut plus considérable, et cet iode était en partie éliminé à l'état d'iodure décelable par l'action du nitrite de soude et de l'acide sulfurique, mais une portion plus considérable était éliminée à l'état de combinaison orga-

nique et ne pouvait être mise en évidence que par fusion avec de la potasse.

Dans les derniers jours de l'expérience, l'urine primitivement alcaline devint acide, elle donnait un précipité rose avec le réactif de Millon, à l'ébullition un louche avec l'acide picrique et le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique, mais elle ne donnait rien à l'ébullition en présence d'acide acétique.

§ II. *Action des iodalbumines sur la circulation.*

L'action de l'iodalbumine sur l'appareil circulatoire est très différente, suivant que l'on emploie des corps récemmet préparés, ou au contraire des corps conservés pendant un certain temps, même à l'abri de l'air et de la lumière.

Une série d'expériences faites avec la même préparation d'albumine iodée nous a montré que, très toxiques au moment où elles viennent d'êtres préparées, ces albumines voient leur toxicité diminuer progressivement et, parallèlement, les phénomènes circulatoires observés s'atténuent jusqu'à devenir presque nuls.

Nous n'avons pu exactement nous rendre compte des conditions qui faisaient varier la vitesse de dédoublement de nos albumines iodées, cependant, nous avons pu constater que l'élévation de la température la favorisait, mais les autres circonstances nous échappent complètement.

Il est important de faire remarquer que nos albumines utilisées pour ces expérimentations ne renfermaient pas d'iode libre, et seulement des traces d'iodure.

Chez les animaux à sang froid, l'action des albumines iodées est très différente, suivant qu'elles renferment ou non de l'iode libre. L'influence offensive que manifestent l'iode et les iodures sur le cœur de la grenouille est très nette dans le tracé n° IV, où l'albumine iodée contient encore une très minime quantité d'iode à l'état libre ou à l'état minéral, c'est-à-dire non entièrement dissimulé par le fait de sa combinaison avec la molécule organique.

Les expériences ci-après montrent nettement cette différence.

Expérience VI

Action de l'albumine iodée avec iode libre sur le cœur de la grenouille

Grenouille de 20 grammes. Injection, à 1 h. 43, de 1 centimètre cube dans chaque cuisse (total 2 cmc.) d'une solution d'albumine iodée renfermant encore, par centimètre cube, 2 milligrammes d'iode non combiné à l'albumine. Tracé continu aussitôt après l'injection. (*Voir Planche IV*).

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 25 pulsations à la minute.

Ligne 6 minutes après injection. — 28 pulsations faibles, ventricule dilaté en attitude diastolique, pauses systoliques.

Ligne 9 minutes. — 28 pulsations un peu plus amples, l'état diastolique du ventricule est un peu moins accusé.

Ligne 12 minutes. — Ralentissement avec augmentation d'amplitude, 14 pulsations, les pauses systoliques tendent à s'effacer.

Ligne 35 minutes. — 12 pulsations faibles, les systoles ne s'effectuent plus que difficilement, la diastole est prolongée et lente.

Ligne 40 minutes. — Arythmie, 14 à 15 pulsations très faibles et qui vont s'espaçant en s'affaiblissant de plus en plus.

Arrêt du cœur 1 h. 35 après l'injection. Ventricule vide et rétracté, exsangue, complètement inexcitable par faradisation. Réflexes abolis trente minutes après l'injection. La faradisation des muscles et des nerfs donne des résultats positifs, sauf dans les parties en contact avec la solution. (*Réduction de moitié*).

Les phénomènes d'irritation se manifestent d'une façon prédominante, et l'action si particulière de l'albumine iodée est complètement masquée par celle de l'iode libre. Le cœur des animaux à sang froid est particulièrement sensible à l'action de l'iode libre et des circulations artificielles pratiquées sur le cœur de la tortue avec du sérum renfermant des traces d'iode libre déterminent presque immédiatement l'arrêt du cœur et l'on constate nettement que l'iode libre s'est fixé sur l'endocarde avec lequel il a été en contact. Avec les albumines iodées pures comme le montre le tracé suivant, les phénomènes sont beaucoup plus tardifs et se traduisent par une tendance à l'état diastolique avec des intermittences. L'arrêt du cœur ne se produit en systole qu'au bout d'un temps fort long.

Expérience VII

Action de l'albumine iodée sur le cœur de la grenouille.

Grenouille de 22 grammes. Injection à 1 h. 51 de 1 centimètre cube dans chaque cuisse (total, 2 cmc.) de la même solution que celle ayant servi pour l'expérience de la figure 6, mais dont tout l'iode libre ou minéral a été complètement séparé par dialyse. *(Planche IX).*

Tracé continu aussitôt après l'injection. Comme il ne se produit aucun changement, on pratique à 3 h. 03, c'est-à-dire 1 h. 12 après la première, une nouvelle injection de 1 centimètre cube dans chaque cuisse, ce qui porte à 4 centimètres cubes la totalité du liquide injecté. C'est seulement 24 minutes après cette seconde injection et 1 h. 37 après la première que se produisent quelques légères modifications révélant la mise en liberté d'une trace d'iode de l'albumine.

Ligne normal. — Tracé avant l'injection, 26 pulsations à la minute.

Ligne 1 h. 37 ap. inj. — On voit à peine apparaître un léger changement, 31 pulsations un peu plus faibles qu'à l'état normal et avec systole un peu moins brusque.

Ligne 2 h. 04. — Légère tendance à l'état diastolique se reproduisant par séries, 27 pulsations.

Ligne 2 h. 17. — La tendance à l'état diastolique est moins marquée, 23 pulsations, et à partir de ce moment les contractions cardiaques tendent de plus en plus à revenir à leur rythme normal. *(Réduction de moitié.)*

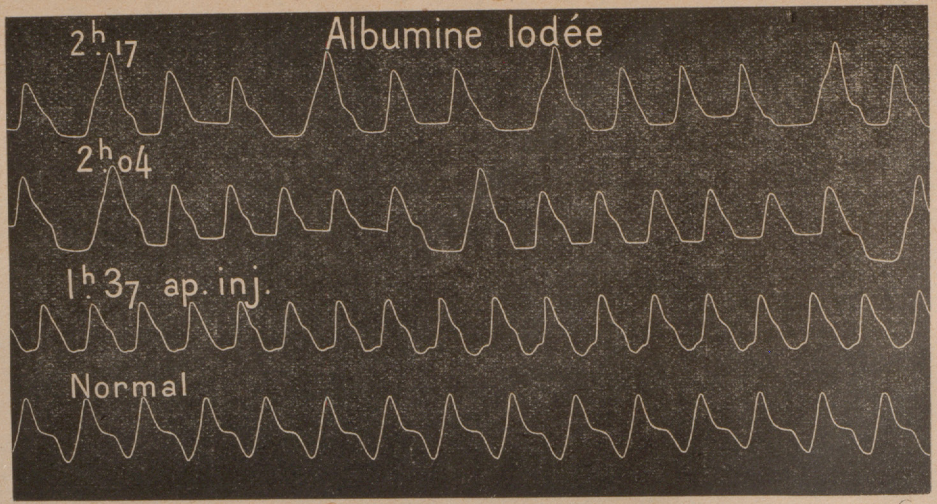


Planche IX.
Action de l'albumine iodée pure sur le cœur de la grenouille. (Expérience VII).

Les résultats de cette expérience, très constants lorsqu'on emploie des albumines iodées parfaitement dépouillées d'iode libre et d'iodure minéral, sont absolument identiques à ceux que l'on obtient après injection de suc frais de glandes thyroïdes. Ces albumines iodées influencent aussi la tension sanguine, chez le chien, de la même façon que le suc de glandes thyroïdes.

Chez les animaux à sang chaud, à la suite de l'injection intra-veineuse de quantités faibles d'albumine iodée récemment préparée, on constate immédiatement un certain nombre de phénomènes caractéristiques. On voit d'abord se produire une chute brusque de la pression avec diminution d'énergie des contractions ventriculaires qui sont légèrement accélérées, puis, si les doses sont fortes et l'albumine très active, on voit se manifester les irrégularités des pulsations bigéminées ; les battements cardiaques deviennent de plus en plus faibles, la pression reste toujours basse, la respiration d'abord ralentie s'arrête bientôt et la mort se produit au bout de quelques minutes après l'injection.

Si les doses sont moins considérables, comme on peut le voir dans les trois planches du tracé B, la pression étant arrivée à son minimum, on remarque de l'accélération des contractions cardiaques qui sont toujours très faibles, puis brusquement, on les voit se ralentir, reprendre de l'énergie et par de grandes oscillations atteindre rapidement la pression normale et même la dépasser. Pendant cette période, à la vérité très passagère, le ralentissement est énorme et les oscillations très importantes, mais elles ne sont que peu influencées par les mouvements respira-

toires accélérés et doivent être uniquement attribuées au travail du cœur. Presque sans transition, on voit ces grandes oscillations cesser et le cœur reprendre un rythme voisin de celui qu'il avait à l'état normal. La pression sanguine est cependant plus élevée et l'énergie des contractions cardiaques a considérablement augmenté sans que leur nombre soit sensiblement diminué.

Cette période d'accroissement du travail du cœur n'est pas durable, les battements cardiaques perdent rapidement de leur énergie, s'accélèrent et la tension sanguine revient à peu près à la normale. L'animal présente toujours de l'accélération respiratoire.

Cette période d'accélération se prolonge pendant longtemps, puis, on voit la pression sanguine baisser de plus en plus, les contractions cardiaques diminuent d'intensité, mais leur rythme est toujours accéléré et finalement la mort arrive brusquement.

A l'autopsie, le cœur est en systole, contracturé et inexcitable mécaniquement et électriquement ; les organes abdominaux sont tous fortement congestionnés et sont le siège d'hémorrhagies irrégulièrement disséminées ; les poumons sont asphyxiques et l'arrêt respiratoire a précédé de quelques minutes l'arrêt du cœur.

Expérience VIII

Action de l'albumine iodée sur la circulation (dose toxique).

Chien 13 kgr. 500. Chloralosé.

Pression artérielle centrale et périphérique prise dans la fémorale avec le manomètre double de François Franck.

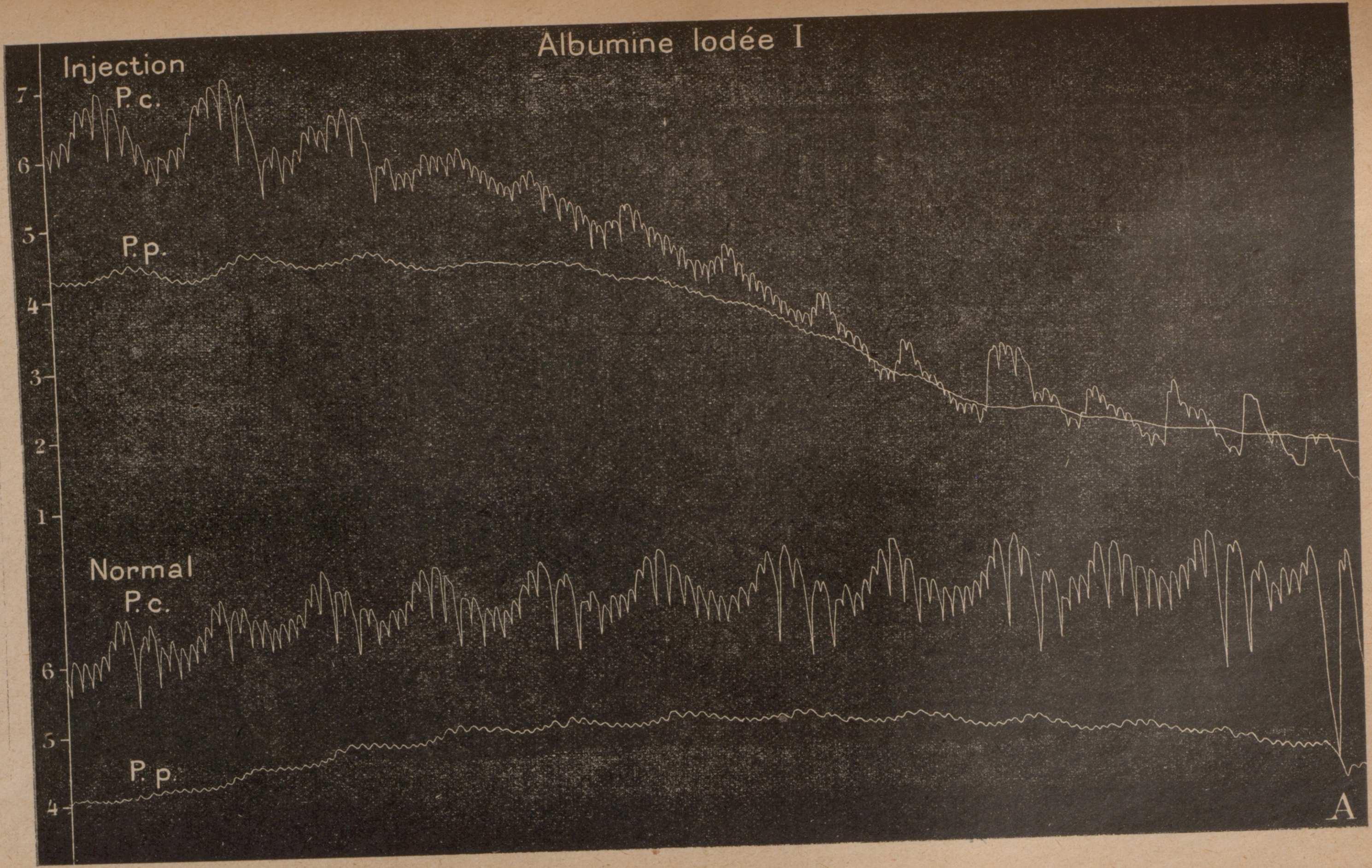


Planche X.
Action de l'albumine iodée sur la circulation (dose toxique). (Expérience VIII.)

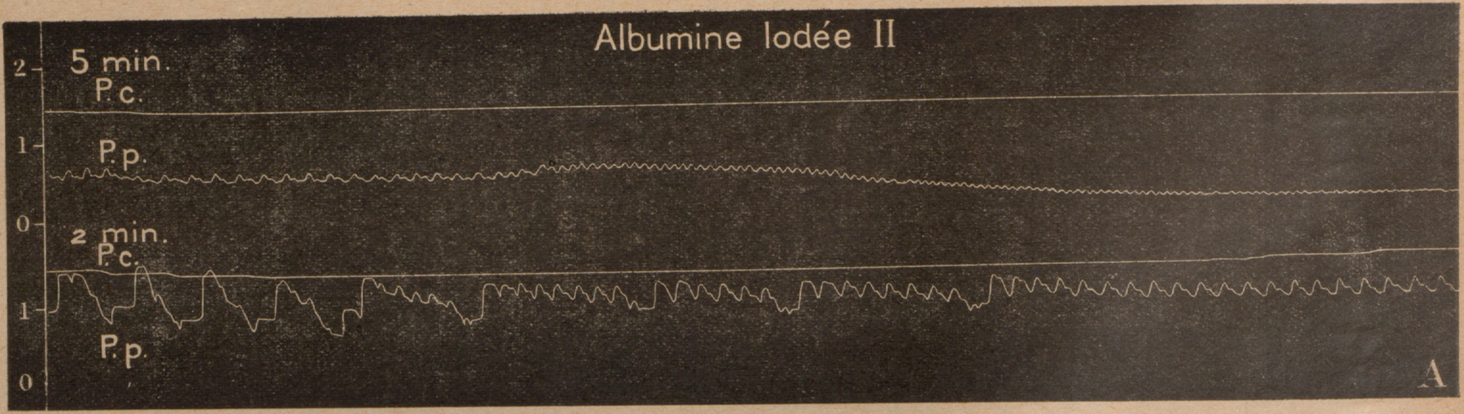


Planche XI.
Action de l'albumine iodée sur la circulation (dose toxique). (Expérience VIII, suite.)

Injection dans la veine saphène de 2 gr. 40 d'albumine iodée humide, dialysée et privée d'iode libre et d'iodure. Vitesse du cylindre, 18 centimètres à la minute.

Normal. — 132 pulsations. Pression fémorale centrale 110-144 mm. Hg. Respiration, 12. Pression artérielle périphérique, 94 mm. Hg. *(Planches X et XI.)*

A la suite de l'injection on voit survenir une diminution d'énergie des contractures cardiaques de l'accélération et une chute rapide, mais progressive de la tension sanguine aussi bien centrale que périphérique, mais cette dernière baisse moins que la première et arrive à lui être supérieure. L'animal présente alors de grandes respirations spasmodiques, puis survient du pouls bigéminé, la chute de pression s'accentue, la respiration est supprimée. Finalement, il y a une légère tendance à la réascension de la pression, de l'accélération des battements cardiaques, puis la mort survient par affaiblissement graduel des pulsations avec chute à 0 de la pression. La tension périphérique est supérieure à la tension centrale pendant toute la fin de l'expérience.

Autopsie. — Cœur en systole.

Poumons congestionnés.

Organes abdominaux congestionnés uniformément.

Expérience IX

Action de l'albumine iodée sur la circulation

Chien bouledogue, 11 kilogrammes. Chloralosé.

Pression sanguine prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig.

Injection dans la veine saphène de173 centimètres cubes d'une solution de 5 grammes d'albumine iodée humide, dialysée et exempte d'iode libre et d'iodures, contenant 80 p. 100 d'eau. Vitesse du cylindre, 11 cent. 6 par minute. *(Planches XII, XIII, XIV.)*

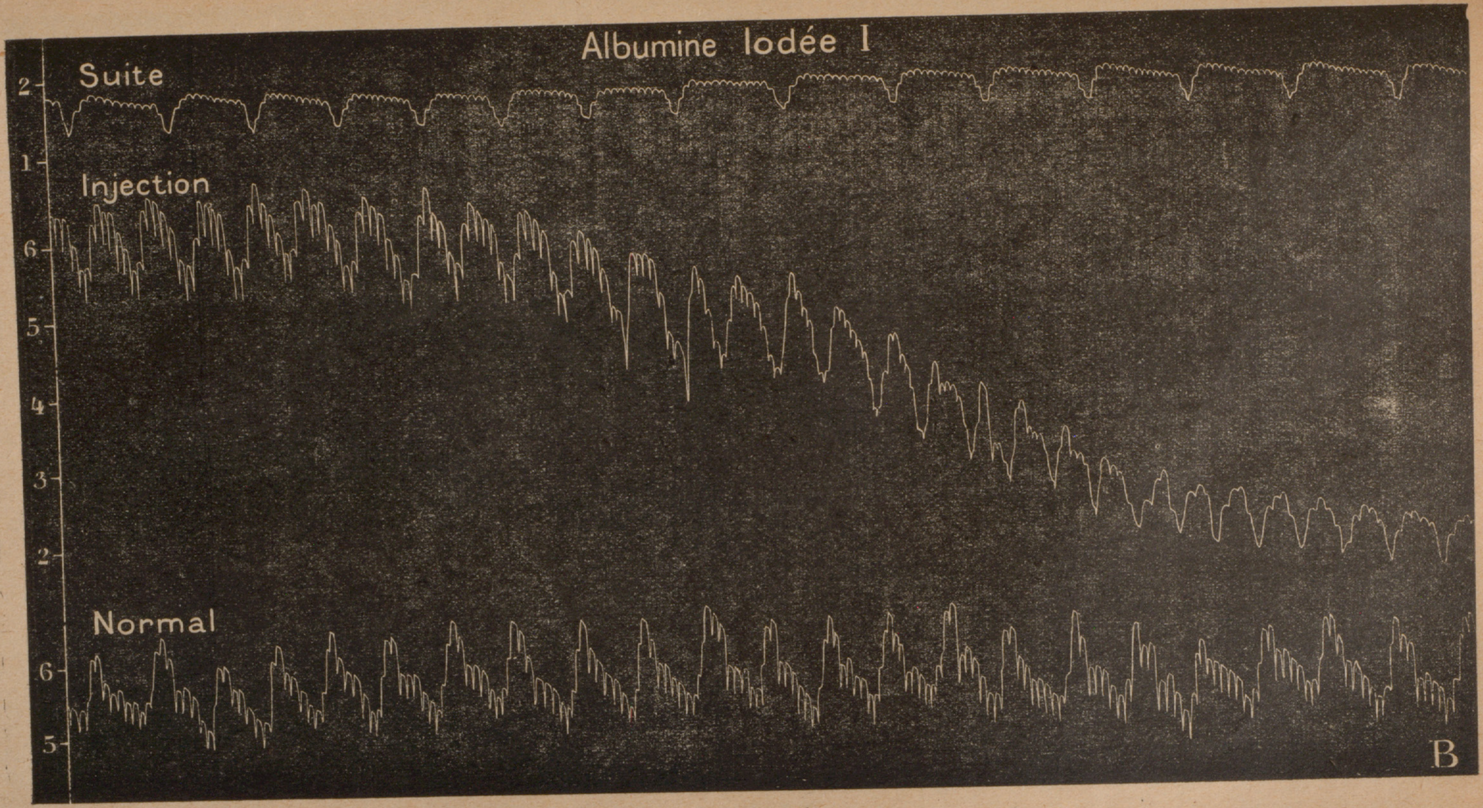


Planche XII.
Action de l'albumine iodée sur la circulation. (Expérience IX.)

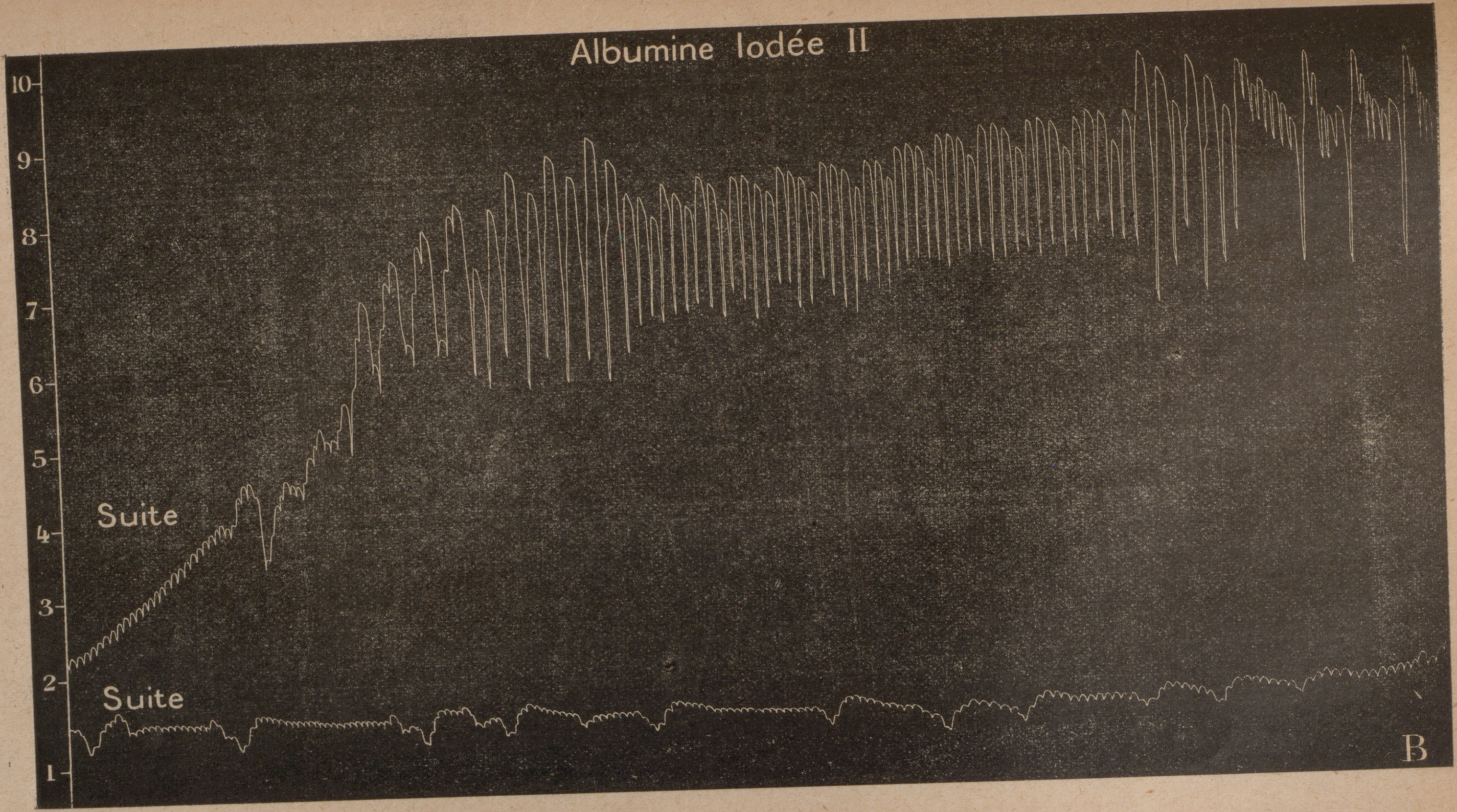


Planche XIII.
Action de l'albumine iodée sur la circulation. (Expérience IX, suite.)

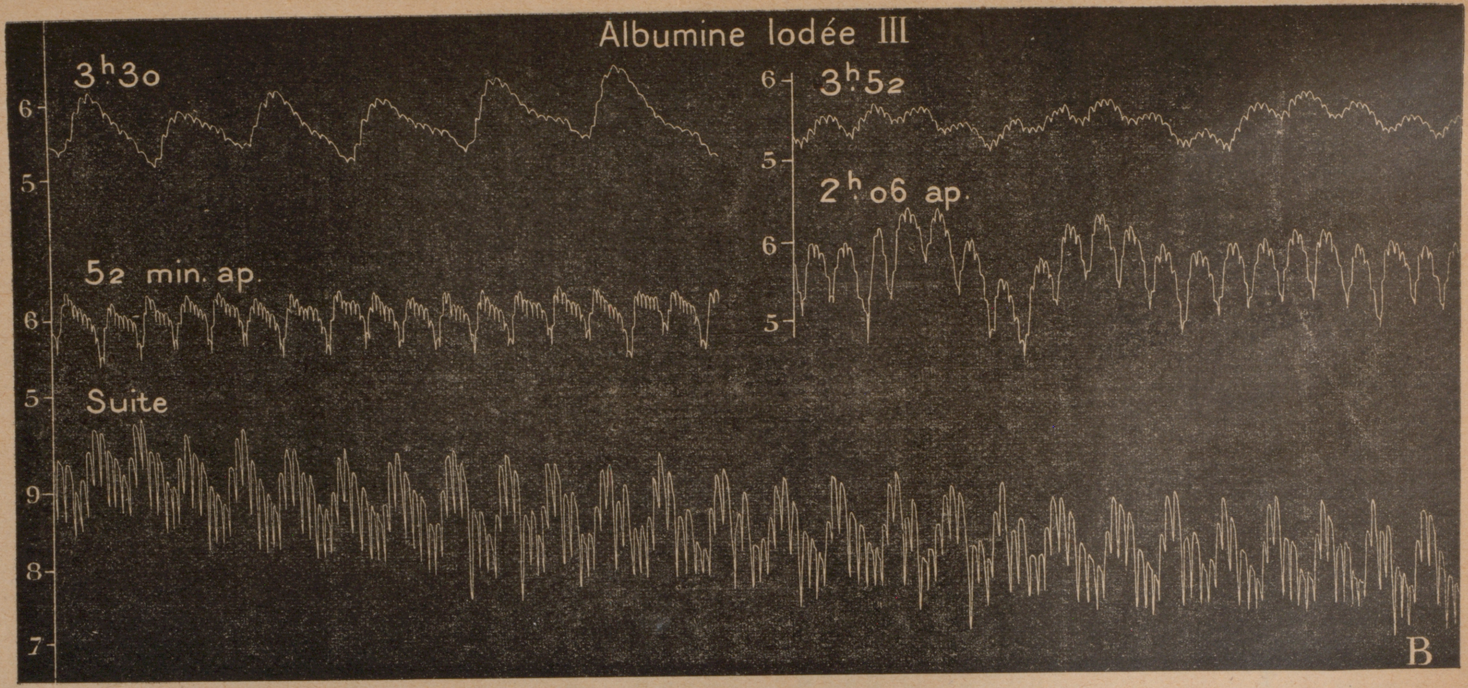


Planche XIV.
Action de l'albumine iodée sur la circulation. (Expérience IX, suite et fin).

Heures	Nombre de Pulsations par minute	Pression sanguine	Respirations par minute	Observations
		mm Hg		
Normal	128	98-134	14	
2 h. 08	136	min. 26	20	Injection. Accélération des battements cardiaques, diminution de leur énergie, chute brusque de la pression sanguine.
2 h. 10	140	26-36	10	
2 h. 12	144	26-36	9	5 minutes après l'injection ralentissement, réascension brusque de la pression, augmentation énorme d'énergie.
2 h. 13	80		»	
2 h. 15	120	140-194	18	Retour à la normale, élévation de pression.
2 h. 20	136	108-130	24	Baisse continue de la pression, diminution d'énergie des contractions.
3 h. »»	212	110-132	24	
4 h. 10	164	100-124	32	Respirations précipitées.
5 h. 38	128	104-126	9	
5 h. 50	132	118-134	18	Respirations faibles.

Mort dans la nuit.

Autopsie. — Congestion intense du poumon, complètement noir dans ses parties inférieures.

Cœur en systole, contracturé.

Intestin rouge cramoisi, suffusions sanguines disséminées, hémorrhagies intestinales.

Foie ardoisé fortement congestionné.

Rein congestionné fortement.

Lorsqu'on opère avec des albumines iodées coagulées après dialyse et conservées pendant quelques jours, on n'observe plus les mêmes phénomènes. Il n'y a plus de chute de la pression sanguine suivie de réascension supérieure à la normale, mais on constate simplement une diminution transitoire de l'énergie cardiaque et de l'accélération. Ces phénomènes se reproduisent à la suite de chaque injection, mais les animaux peuvent tolérer des doses considérables de ces albumines iodées sans voir se produire de phénomènes toxiques vrais ; tout au plus constate-t-on une légère accélération cardiaque et respiratoire sans aucune modification de la pression comme le montre l'expérience suivante.

Expérience X

Action de l'albumine iodée préparée depuis plusieurs jours.

Chien, 17 kgr. 500, chloralosé.

Pression artérielle prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig.

Injection en deux fois de 7 gr. 50 d'albumine iodée, dialysée coagulée, humide préparée 12 jours auparavant.

Heures	Pulsations par minute	Pression artérielle	Observations
Normal	82	100-150	
2 h. 10	136	110-134	Injection 2 gr. 50 albumine iodée humide dans 170 cc. sérum.
2 h. 14	180	100-120	Au bout de 2 minutes seulement diminution d'énergie des contractions cardiaques et accélération, tendance au pouls bigéminé.
2 h. 24	104	110-160	
2 h. 30	133	104-142	2 h. 28. Nouvelle injection 5 gr. d'albumine iodée humide dans 200 cc. sérum. Mêmes phénomènes passagers, accélération, diminution d'énergie.
2 h. 35	96	118-160	
3 h.	108	105-146	
3 h. 25	106	100-142	L'animal continue ainsi jusqu'à 6 heures et se rétablit.

En raison du peu d'importance des phénomènes nous n'avons point fait faire de cliché pour cette expérience.

Comparativement à ces expériences avec les albumines iodées, nous mettons en parallèle le résultat d'expériences faites avec du suc de glande thyroïde fraîche, qui sont en concordance absolue avec celles de Guinard et Martin (1).

Cette série expérimentale est particulièrement intéressante parce qu'elle montre que l'action hypotensive est proportionnelle à la quantité de substance injectée et que l'ensemble des phénomènes passagers qui se manifestent sur l'appareil circulatoire tout entier pourrait servir de critérium pour l'examen de l'activité des préparations injectables de glande thyroïde.

(1) *Journ. de physiol. et de path. gle*, 1899, 592, 879.

Expérience XI

Action du suc thyroïdien sur la circulation.

Chien griffon, 13 kgr. 500, chloralosé.

Pression prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig.

Injection dans la veine saphène de suc de glande thyroïde obtenu par expression de glande fraiche broyée, diluée dans 10 volumes de sérum physiologique.

Vitesse des cylindres, 12 cm. 6. (*Planche* n° XV).

Retour progressif à la normale et rétablissement.

Heures	Pulsations par minute	Pression sanguine	Respirations par minute	Observations
Normal	136	108-116	21	
2 h. 10	134	min. 86	32	Injection de 2 cmc. 5 de suc. Ralentissement, augmentation d'énergie, chute de la pression, puis réascension passagère et de nouveau chute continue de la pression avec diminution d'énergie et accélération progressive, puis, retour à la normale.
2 h. 20	145	98-110	24	
2 h. 55	68	min. 24		Injection de 3 cmc. 5 de suc. Chute brusque de la pression, augmentation d'énergie et ralentissement, puis réascension lente avec accélération.
2 h. 58	164	100-114	18	Accélération, diminution d'énergie.
	104	70-88	22	Ralentissement, augmentation d'énergie, baisse de pression.

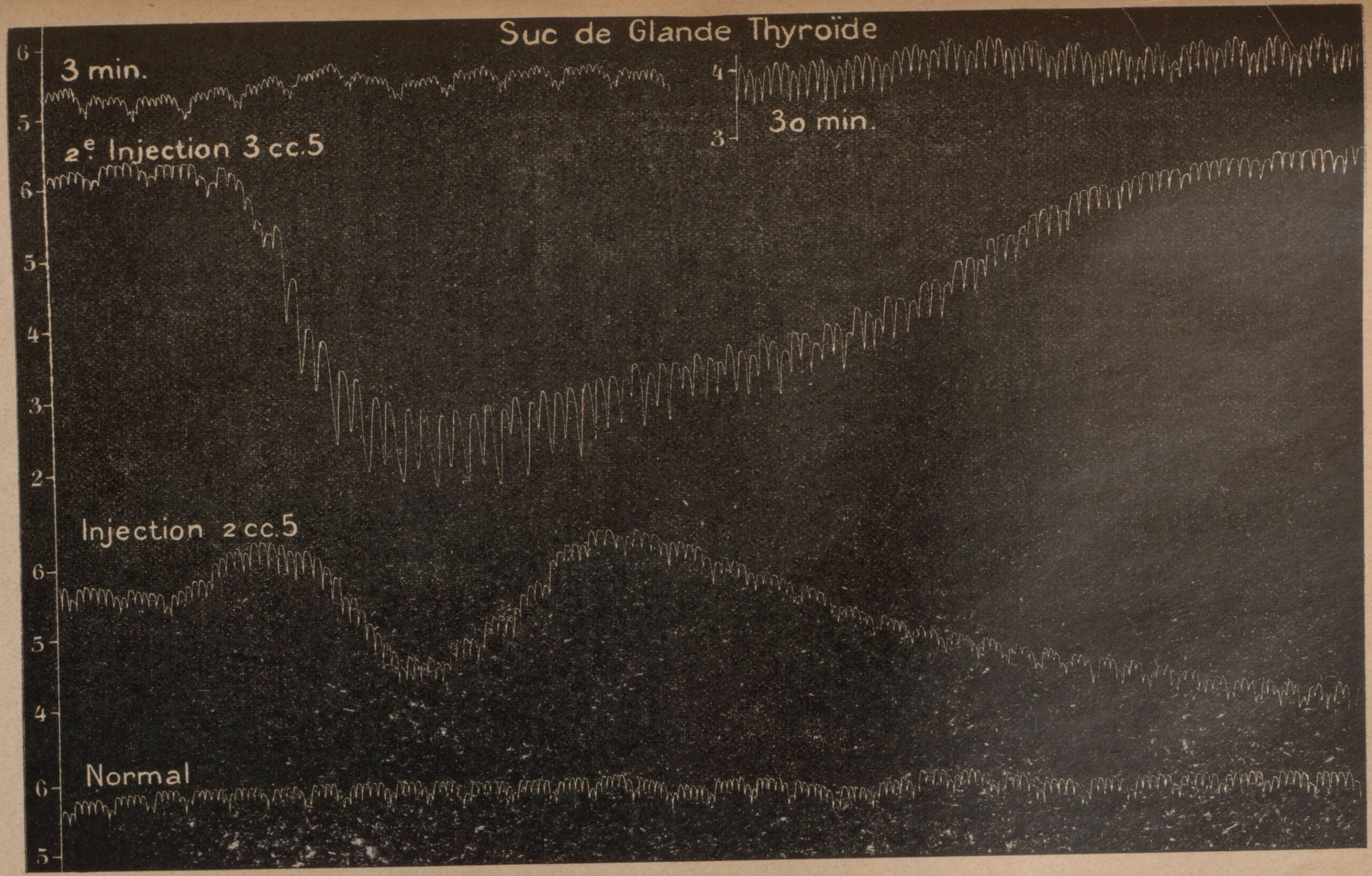


Planche XV.
Action du suc thyroïdien sur la circulation. (Expérience XI.)

Il se produit toujours, quelle que soit la dose injectée, une chute brusque de la pression sanguine avec ralentissement et augmentation de l'énergie systolique puis une réascension lente et progressive, avec accélération et diminution d'énergie également lente et progressive, puis, tardivement, si la dose injectée a été considérable, on constate une baisse durable de la pression avec ralentissement des battements et augmentation de leur énergie.

Cette série d'expériences avec le même produit conservé dans le vide dans une cloche en vert jaune a également montré qu'au bout de quelques jours ces phénomènes circulatoires se manifestent avec une intensité moindre, puis finissent même par disparaître et l'on ne constate plus à la suite de l'injection qu'une diminution d'énergie des contractions cardiaques avec accélération plus ou moins durable suivant les doses. La toxicité du produit est considérablement diminuée, mais elle n'est pas abolie en totalité.

On a également pu constater, comme l'a fait remarquer M. le professeur Pouchet, dans sa communication de l'Académie de Médecine (26 décembre 1905), que les extraits glycérinés des glandes thyroïdes possédaient une activité faible sur l'appareil circulatoire et que leur pouvoir toxique était notablement inférieur à celui du suc de glande, toutes choses égales d'ailleurs.

Il semble que le principe actif de la glande thyroïde ne lui soit pas soustrait par la glycérine.

En effet, une glande épuisée par la glycérine puis lavée et reprise par une solution physiologique de chlorure de sodium donne par expression, après quelques heures de macération, un suc presque comparable, comme activité, à celui fourni par une glande non traitée.

Du reste, l'addition de glycérine à une glande fraîche ne suffit pas pour mettre les principes actifs à l'abri des altérations et elle continue à perdre tout ou partie de ses propriétés pharmacodynamiques.

§ III. *Mécanisme de l'action des albumines iodées sur l'appareil circulatoire.*

L'action des albumines iodées sur l'appareil circulatoire se rapproche, par certains points, comme nous pouvons le constater par l'examen des diverses tracés que nous publions de celle des albumines iodées du corps thyroïde, car, comme le démontre Oswald, c'est à l'état de thyréoglobuline que l'iodothyrine de Baumann se trouve dans la glande thyroïde fraîche. Ce fait nous paraît bien établi, malgré l'assertion contraire de de Cyon et Oswald (1), qui déclarent qu'aucune autre combinaison iodée n'agit comme la thyréoglobuline. Blum (2) considère cette albumine comme un corps incomplètement saturé et perdant ses propriétés physiologiques, lorsqu'on lui fait absorber de l'iode à saturation. Il se peut qu'il n'y ait que certaines albumines iodées qui

(1) *Arch. f. die Gesammte Physiologie*, 1902, 905.
(2) *Arch. f. die Gesammte Physiologie*, 1899, 325.

possèdent des propriétés de la thyréoglobuline, et il est juste de dire que POUCHET et CHEVALIER se sont efforcés de réaliser des albumines iodées analogues à celles que l'on trouve dans l'organisme.

Comme nous l'avons montré plus haut, cette question de la fixation de l'iode est encore à peine connue et des expériences systématiques devront être pratiquées pour élucider complètement l'action physiologique en fonction des modifications structurales de ces corps sous l'influence de l'iode. Etant donné ce que nous savons des influences de la concentration des solutions iodées utilisées et de la température à laquelle s'effectue la réaction, il est évident que les produits ainsi obtenus dans des conditions différentes sont totalement différents au point de vue chimique et il n'y a rien d'étonnant à ce que leurs propriétés pharmacodynamiques soient également différentes.

Quoiqu'il en soit, les albuminoïdes iodées fraîchement préparés déterminent brusquement une chute de la pression, puis, une réascension lente et ultérieurement, une légère baisse de la pression, mais en même temps on voit se produire une diminution de l'énergie cardiaque avec accélération, puis au moment de la réascension, une augmentation énorme de l'énergie avec ralentissement et finalement, une diminution de l'énergie avec accélération persistante. Etant donné les phénomènes respiratoires qui se produisent en même temps, le mécanisme de ces divers phénomènes paraît être dû à une action centrale bulbaire, mais il faut également admettre, comme HAS-

KOVEC (1) l'a démontré pour le suc de la glande thyroïde, une action dépressive due à l'action de la substance sur le myocarde. Cet affaiblissement cardiaque nous permet d'interpréter en même temps l'hypotension et l'accélération des battements, dus certainement à une action excitante sur les accélérateurs du cœur et ce n'est qu'ultérieurement, à la période toxique, que la paralysie de ces appareils s'établit en même temps que l'on observe une vaso-dilatation intense des organes abdominaux.

On retrouve bien, comme l'a montré DE CYON, une action antagonistique partielle entre les phénomènes provoqués par l'iode et l'iodothyrine qui détermine d'emblée une diminution de l'excitabilité des accélérateurs, des vaso-constricteurs et une augmentation de celle des dépresseurs et des pneumogastriques, ce qui se traduit par une chute de la pression sanguine avec ralentissement des contractions et par une augmentation temporaire de l'énergie cardiaque à cette période. Ces différences sont encore assez obscures et de nouvelles expériences seront nécessaires pour les élucider.

§ IV. *Action sur la nutrition.*

L'action des albumines iodées sur la nutrition n'a encore été qu'ébauchée, cependant les diverses expériences tendent à démontrer que, comme l'iodothyrine, ces substances

(1) *Archiv. Internat de Pharmac. et Therapie.*, 1901, IX, 167-185.

augmentent notablement les processus de désassimilation et favorisent la diurèse.

Les chiens soumis à l'absorption continue de ces albumines présentent au bout de quelques jours des phénomènes d'amaigrissement et éliminent une quantité plus grande d'azote et de phosphore qu'à l'état normal. L'activité de désassimilation plus considérable se montre donc aussi bien avec les composés iodés minéraux qu'avec les composés albuminoïdiques iodés et, à l'intensité, près, ces phénomènes peuvent être comparés. Il est même à supposer que si l'on pouvait éliminer l'action irritante de l'iode et des iodures sur les différents appareils et déterminer avec eux des intoxications aiguës aussi rapides qu'avec les dérivés albuminoïdiques, on verrait se manifester des phénomènes analogues. L'action de l'iode sur les albuminoïdes se traduit par la formation d'albumines iodées, mais une partie se localise spécialement sur la glande thyroïde et augmente la quantité de thyréoglobuline contenue dans cette glande qui, en définitive, paraît surtout devoir son action à cette substance, qui provoque par sa présence dans l'économie une exagération des phénomènes de nutrition intime. De nouvelles recherches montreront probablement d'une manière plus nette les liens qui existent entre l'action des albumines iodées et la thyréoglobuline du corps thyroïde et, en définitive, l'une comme l'autre agissent surtout comme modificateurs de la nutrition cellulaire et doivent leur action particulière à la présence de l'iode dans leur molécule.

CHAPITRE V

Action pharmacodynamique des tannins iodés.

En 1854, Guillermond et Socquet (1) imaginèrent d'associer l'iode au tannin et constatèrent que ce corps était capable d'absorber l'iode en le dissimulant. Cette réaction ne se manifeste que dans des conditions déterminées. Elle ne se produit pas par simple contact ni si on fait intervenir l'alcool, quelque soit la durée du contact. Si, par contre, on triture les deux corps humectés d'eau, il se développe une odeur piquante excitant le larmoiement, le mélange s'épaissit et se dissout dans l'eau en formant une liqueur rougeâtre ; la dissimulation ne devient complète qu'après un temps prolongé ou bien elle s'effectue immédiatement si on porte le mélange à l'ébullition. On admet qu'une partie de l'iode s'introduit dans la molécule du tannin tandis que l'autre donne naissance à de l'acide iodhydrique en même temps que le tannin subit une décomposition partielle, avec formation d'acide gallique et même d'acide ellagique. Cette réaction est assez complexe, étant donné la formation d'acide iodhydrique, et il se forme nécessairement des produits d'oxydation de la molécule tannique, produits encore mal définis et variables suivant la quantité d'iode employée et suivant la température de

(1) *Journal de pharmacie et de chimie*, 3, XXVI. 280. 1854.

l'opération. D'après GUILLERMONT, le tannin serait capable d'absorber la moitié de son poids d'iode, néanmoins on n'atteint jamais cette limite extrême et cet auteur lui-même conseillait d'utiliser une proportion de une partie d'iode pour sept parties de tannin. Cette combinaison d'iode et de tannin constitue au point de vue thérapeutique une des meilleures préparations iodées que nous connaissions et malgré l'incertitude ou nous sommes des combinaisons ainsi réalisées, malgré l'inconstance des produits obtenus avec les différentes formules proposées, ce médicament a résisté à l'épreuve du temps et les divers sirops iodotanniques sont encore maintenant très souvent employés surtout dans la médecine infantile ou ils donnent des résultats très satisfaisants.

On a dans ces dernières années cherché à moderniser ce mode d'emploi de l'iode et M. CHEVROTIER a réussi à préparer une combinaison définie d'iode et de catéchine en utilisant un procédé opératoire lui permettant d'éviter la formation d'acide iodhydrique et par conséquent les phénomènes d'oxydation et d'hydratation qui accompagnent cette formation. Il obtint ainsi un corps chimiquement défini, à teneur en iode assez élevée, non irritant, facilement dédoublable dans l'organisme et dont les résultats expérimentaux et cliniques sont de nature à attirer l'attention.

§ I. *Absorption. Elimination.*

Les tannins iodés mais spécialement l'iodocatéchine se décomposent facilement au contact des acides et même

des alcalis, avec mise en liberté progressive de l'iode qu'ils ont fixé sur leur molécule. Les agents oxydants faibles comme l'eau oxygénée sont également susceptibles de provoquer ce dédoublement. En raison de ce fait, l'iodo-catéchine peu soluble dans l'eau est cependant facilement absorbée par la voie gastrique, l'assimilation se fait en grande partie dans l'intestin ; l'iode, qui est mis lentement en liberté, rentre immédiatement en combinaison avec les albuminoïdes et est ainsi utilisé par l'organisme.

Son élimination est fort différente de celle des autres composés iodiques et surtout des iodures. L'apparition de l'iode dans l'urine ne se produit qu'au bout de 24 et même 36 heures après l'absorption par la voie gastrique. Même après injection intra-veineuse, chez les animaux, l'élimination de l'iode n'est décelée dans l'urine qu'au bout de plusieurs heures. La recherche de l'iode a été pratiquée dans l'urine d'un certain nombre de malades et en particulier dans le service du professeur Vaquez. Dans tous les cas le résultat fut négatif au bout de 24 heures et ce n'est que les jours suivants que l'on a pu déceler de petites quantités d'iode minéral.

§ II. *Action locale. Toxicité.*

Un des principaux avantages de l'iodocatéchine consiste dans ce fait qu'elle peut être absorbée en nature par voie gastrique sans provoquer aucun phénoméne réactionnel. Elle est toujours fort bien tolérée aussi bien par l'estomac que par l'intestin et en aucun cas, même à la

suite de l'emploi de fortes doses on n'a pu voir survenir de phénomènes d'irritation. L'iode y est donc complètement dissimulé et il n'est mis en liberté que lentement et progressivement. La catéchine mise en liberté exerce également sur les tissus une action légèrement astringente, surtout tonique, moins énergique que celle provoquée par les tannins eux-mêmes.

Sa toxicité est faible en raison de sa décomposition progressive et de l'utilisation immédiate de l'iode par les tissus ; par voie gastrique, on a pu, sans aucun inconvénient, en administrer des doses correspondant à 5 centigrammes d'iode par kilogramme d'animal. Par voie intra-veineuse l'action toxique est surtout dûe à des modifications du sang par action locale de l'iodocatéchine qui, quoique ne possédant pas des propriétés coagulantes aussi énergiques que les tannins, exerce cependant une action de même ordre. Lorsqu'elle est injectée à doses un peu fortes la coagulation du sang se produit et l'animal meurt rapidement par embolie.

§ III. *Action sur la circulation.*

L'action exercée par l'iodocatéchine sur la circulation a été minutieusement étudiée et, en définitive, elle se rapproche beaucoup de celle de l'iode administrée dans une solution diluée d'un iodure alcalin, si l'on considère les phénomènes réellement thérapeutiques, c'est-à-dire tardifs, et la molécule de catéchine mise en liberté ne semble jouer qu'un rôle très atténué.

Il est important de remarquer que les modifications circulations réellement dues à l'iode n'apparaissent que tardivement au fur et à mesure de la mise en liberté de ce métalloïde et que les troubles que l'on observe primitivement chez les animaux à sang chaud, lorsqu'on pratique des injections intra-veineuses, sont uniquement sous la dépendance d'une action irritante faible, mais cependant sensible exercée par l'iodocatéchine sur l'endocarde et sur le sang dont elle augmente la coagulabilité.

Chez la grenouille à la suite de l'injection dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une solution aqueuse d'iodo-catéchine, on voit pendant les premières heures se produire simplement une légère stimulation de l'énergie cardiaque avec tendance au dédoublement diastolique. Au bout de trois heures environ, l'action de l'iode mis en liberté commence à se manifester ou note quelques convulsions spontanées, puis, le cœur présente quelques irrégularités et le myocarde se contracture en diastole, la systole est incomplète et le ventricule ne se vide pas complètement. Puis, cette phase de contracture cède et l'on voit se produire des séries de systoles très énergiques et de diastoles, très amples. Enfin, à cette dernière période succède de l'ataxie du cœur, l'énergie ventriculaire est conservée, mais on observe des irrégularités et des alternatives de distension et de contracture ventriculaire que l'on peut nettement remarquer sur le tracé ci-joint, qui sera utilement comparé avec ceux obtenus soit avec l'iodure de potassium soit avec l'albumine iodée contenant encore de l'iode libre. Lentement les pulsations s'espaçent et

s'affaiblissent de plus en plus et le cœur meurt en systole rétracté, exsangue, inexcitable par faradisation.

Expérience XII.

Action de l'iodocatéchine sur le cœur de la grenouille.

Grenouille verte, 26 grammes.

Injection dans les sacs lymphatiques dorsaux de 2 centimètres cubes d'une solution d'iodocatéchine contenant 0 gr. 007 par centimètre cube soit 0 gr. 014 à 1 h. 45. *(Planche XVI).*

2 h. 06, pas de modifications de rythme, légère augmentation d'énergie, tendance au dédoublement.

Jusqu'à 5 heures, pas de modifications sensibles, à ce moment quelques convulsions spontanées suivies de contracture en diastole.

5 h. 09, alternatives de distension et de contractures complètes.

5 h. 16. exagération systolique et diastolique.

6 heures, ataxie cardiaque, irrégularités.

6 h. 35, abolition des réflexes, diminution de l'énergie systolique, ralentissement.

7 h. 05, mort du cœur en systole, inexcitable par faradisation.

La faradisation des nerfs et des muscles donne des résultats positifs.

Chez les animaux à sang chaud, il faut, lorsqu'on veut étudier l'action sur la circulation faire abstraction de l'action irritante exercée par l'iodocatéchine sur l'endocarde et des phénomèees de coagulation qui peuvent survenir à la suite d'injection intra-veineuse d'une solution trop concentrée ou d'une dose trop considérable.

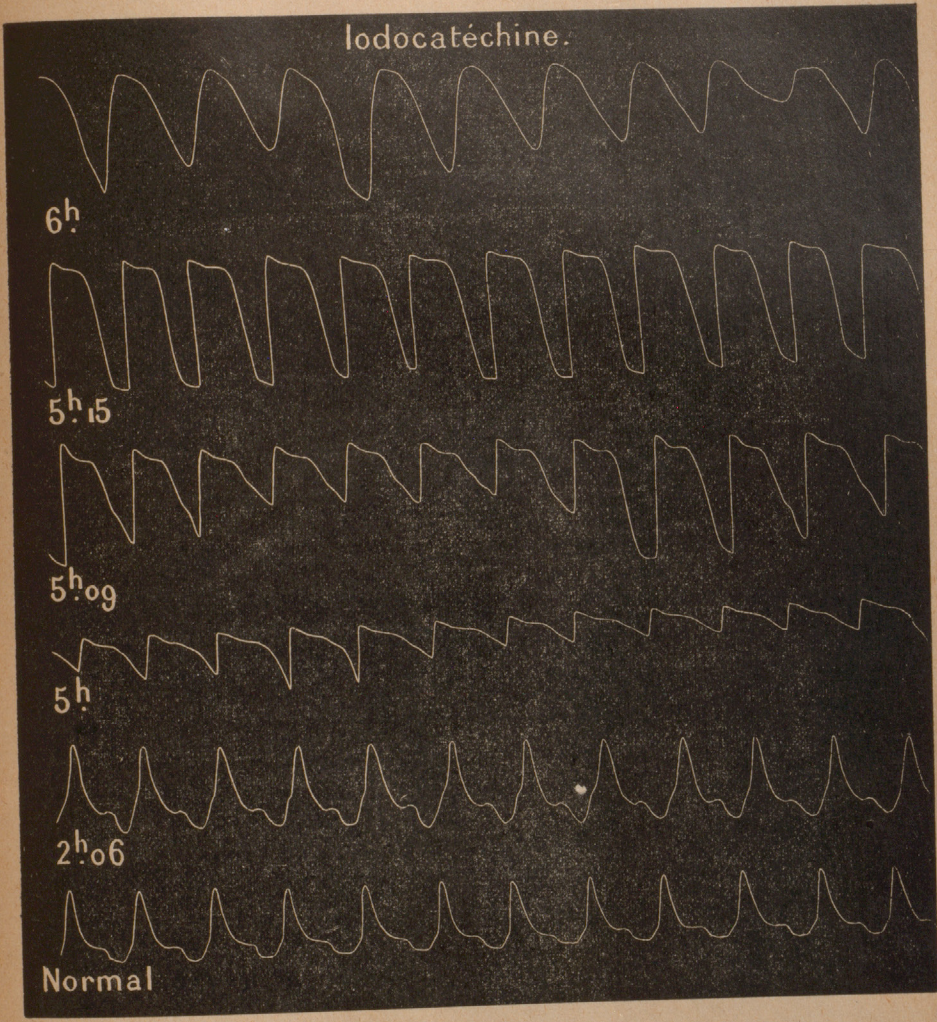


Planche XVI

Action de l'iodocatéchine sur le cœur de la grenouille. (Expérience XII.)

Avec l'iodocatéchine, c'est encore une action analogue à celle de l'iode que nous retrouvons et qui se traduit par une action excitante sur les accélérateurs cardiaques, par une action dépressive sur les modérateurs et par une exagération des phénomènes de vaso-motricité.

On constate d'abord de l'accélération cardiaque très passagère puis une baisse de la tension sanguine avec ralentissement des contractions cardiaques et augmentation de leur énergie. Ces phénomènes sont déterminés par l'action locale de l'iodocatéchine introduite directement dans le torrent circulatoire. Puis, la tension sanguine remonte progressivement et le cœur reprend son énergie primitive. Un peu plus tard, on voit se produire de l'accélération des battements cardiaques avec conservation de leur énergie et l'apparition des courbes de Traube-Héring démontre l'intervention des influences vaso-motrices apparaissant eu même temps qu'une légère baisse de la pression sanguine coïncidant avec une diurèse importante. Ces phénomènes ont pu être suivis pendant plus de six heures et sont en tous points comparables à ceux déterminés pas ceux de l'iode en solution dans l'iodure de sodium. Si la mort n'arrive pas par coagulation du sang, à la suite d'une injection trop importante ou trop rapide, les animaux se rétablissent fort bien, même après l'emploi de doses fortes d'iodocatéchine.

La respiration est beaucoup moins influencée par l'iodocatéchine que par l'iode en solution iodurée.

L'expérience suivante et les tracés qui l'accompagnent montrent très nettement des divers phénomènes et il sera intéressant de les comparer avec les tracés précédents.

Expérience XIII.

Action de l'iodocatéchine sur la circulation.

Chien 12 kgr. 500, chloralosé.

Pression sanguine prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig.

Injection dans la veine saphène d'une solution aqueuse d'iodocatéchine contenant 0,005 d'iodocatéchine par centimètre cube. (*Planches* XVII et XVIII).

Heures	Pulsations par minute	Pression sanguine	Observations
Normal	100	130-150	
2 h. 35	124	Min. 40	Injection de 100 cc., diminution d'énergie, chute de la pression sanguine, puis ralentissement avec augmentation d'énergie cardiaque et réascension lente.
2 h. 37	60	40-47	
2 h. 40	80	70-85	
2 h. 45	90	72-92	
2 h. 55	98	82-110	Etablissement des courbes de Traube-Hering.
3 h. 25	103	96-128	
4 h.	107	112-135	
4 h. 35	105	123 146	Retour à la normale

L'animal se réveille et est détaché ; il se remet très facilement dans les jours qui suivent.

§ IV. *Action sur les autres appareils.*

L'action de l'iodocatéchine sur l'appareil lymphatique est moins importante que celle provoquée par les iodures, sur-

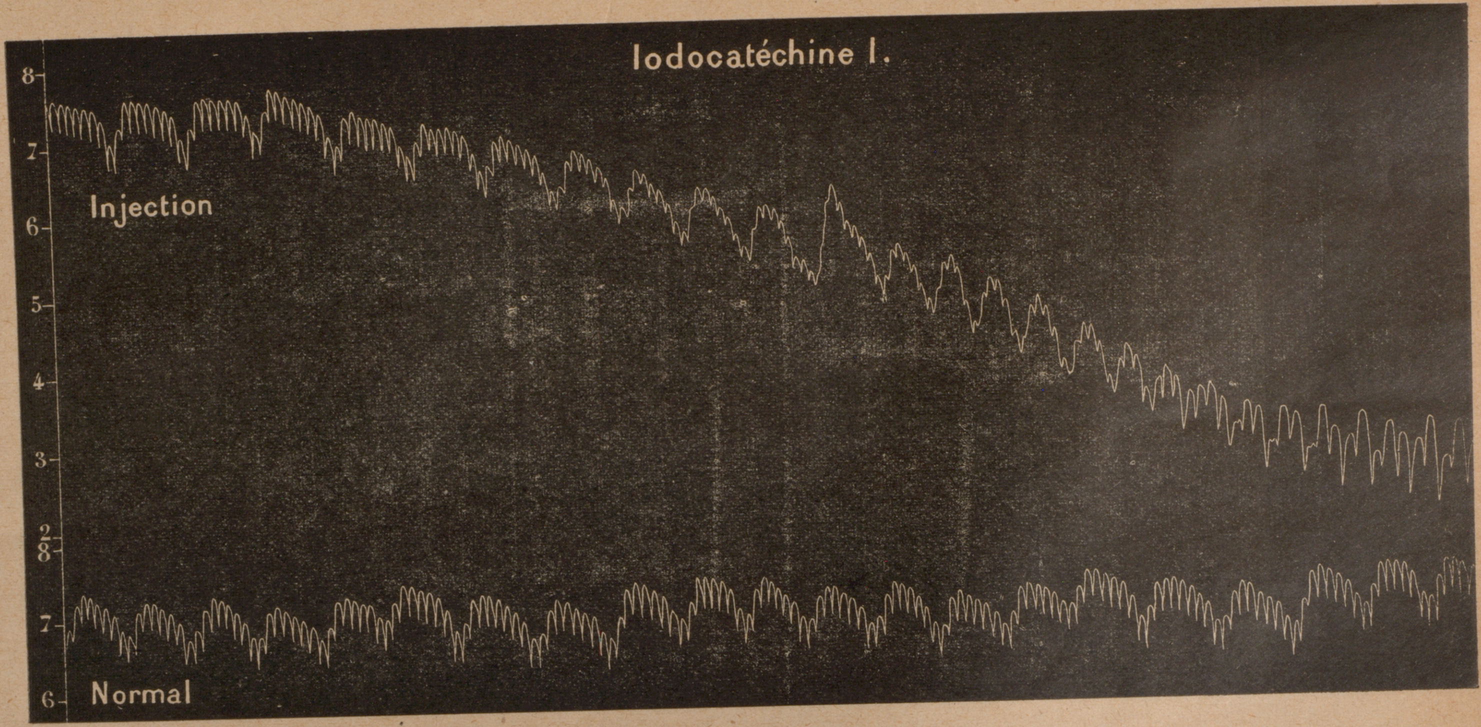


Planche XVII.
Action de l'iodocatéchine sur la circulation. (Expérience XIII.)

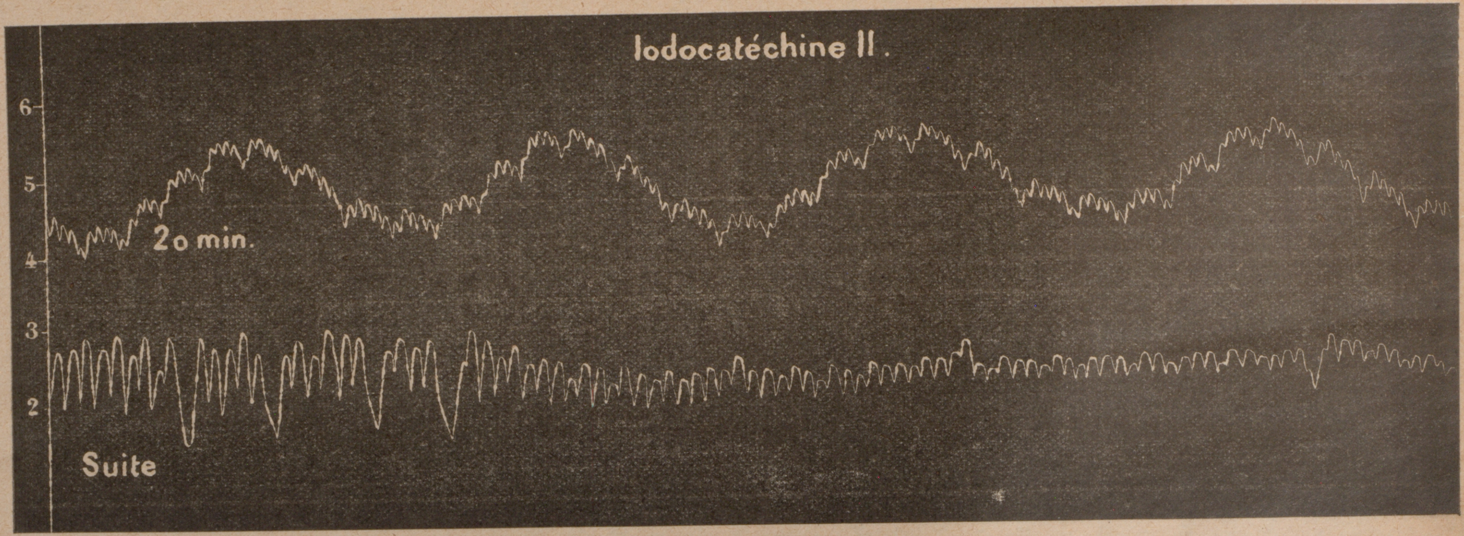


Planche XVIII.
Action de l'iodocatéchine sur la circulation. (Expérience XIII, suite.)

tout en raison de la moindre quantité d'iode mise en liberté, et également en raison de la diffusibilité moins considérable de ce composé. Aussi avec l'iodocatéchine ne peut on déterminer les phénomènes d'iodisme et d'œdème du poumon, ce qui est très facile a réaliser avec les iodures alcalins.

Les sécrétions sont peu modifiées sous l'influence de l'iodocatéchine, cependant, à la suite de l'administration de ce médicament, on voit presque toujours s'établir une augmentation de la quantité d'urine excrétée, et dans cette urine on constate une augmentation de l'azote total, de l'urée et de l'acide phosphorique qui traduit d'une façon nette l'action désassimilatrice de l'iode. Nous ne donnons pour ces différents phénomènes aucun chiffre précis, car lorsqu'on opère chez le chien mis en équilibre de poids avec une ration constante, il faut opérer sur des séries très étendues pour avoir des résultats exempts de toutes critiques, car cet animal présente des variations urinaires assez considérables, aussi bien au point de vue de la quantité d'urine éliminée que de sa teneur en ses divers éléments constitutifs. (Voir A. L. Lumière et Chevrotier. Variations dans la composition de l'urine du chien. *Arch. de Méd. Expérim. et d'Anat. Path.*, mai 1903).

§ V. *Emploi thérapeutique.*

L'iodocatéchine, corps peu soluble dans l'eau et non irritant pour les tissus, est utilisé sous forme de comprimés contenant 10 centigrammes de produit mélangé à une cer-

taine quantité de sucre de lait. Suivant les cas, elle a été prescrite à la dose de 0,20 à 0,80 centigrammes par jour. On a pu aller jusqu'à 1,20 sans observer aucun inconvénient, mais il est d'ordinaire inutile d'employer de telles doses.

La grosse différence entre l'emploi des tannins iodés et celle des iodures consiste dans l'utilisation meilleure de l'iode qui est facilement assimilé et localisé, alors qu'avec ces derniers composés une faible partie de l'iode seulement est utilisée, l'autre étant rapidement éliminée par les divers émonctoires, et en particulier par l'urine dans laquelle on en retrouve déjà à l'état d'iodure de sodium au bout de dix minutes.

En raison même de cette meilleure utilisation de l'iode, il est inutile d'employer des doses importantes d'iodocatéchine ; il n'est du reste pas prouvé que, sauf dans certains cas de syphilis, il faille introduire des quantités importantes d'iode pour réaliser des effets thérapeutiques, l'iode étant, comme nous l'avons vu, susceptible de transformer une quantité fort importante d'albumine.

Nous ne possédons que quelques observations cliniques, et nous n'avons pas l'intention d'insister sur cette partie, nous étant beaucoup plus occupé de la question au point de vue physiologique et chimique qu'au point de vue clinique et thérapeutique, mais elles sont assez nettes, et confirment bien cette notion que les iodotannins sont des iodiques, et agissent comme tels en déterminant les modifications d'ordinaire réalisées par ces médicaments sans provoquer les accidents d'iodisme, qui ne sont que l'exagération de l'effet thérapeutique cherché.

Observation I

(Service du professeur Vaquez.)

Auguste M..., âgé de 25 ans, vernisseur, de constitution robuste, n'ayant jamais été malade, rentre à l'hôpital le 18 octobre, pour des douleurs articulaires des deux membres supérieurs et inférieurs avec de la fièvre. Ces douleurs sont survenues il y a huit jours, d'abord peu intenses, elles ont acquis une intensité de plus en plus considérable, et l'empêchent de travailler depuis trois jours. Il accuse, en outre, un peu d'angine.

A l'examen du malade, on trouve toutes les articulations des mains et des poignets entièrement prises formant un bloc immobile, tuméfié, rouge, douloureux. Les genoux sont également douloureux et augmentés de volume. La synoviale est distendue, et on obtient le choc rotulien. La température, à son entrée, est 39°8, le lendemain matin 38°5.

Le cœur n'est pas augmenté de volume, les bruits de la pointe sont légèrement assourdis, le premier surtout. Le premier bruit aortique semble également assourdi ; dédoublement physiologique du second bruit.

Quelques râles disséminés dans le poumon droit.

Foie normal.

Les urines sont peu abondantes, foncées et chargées.

On lui donne pendant deux jours 8 grammes de salicytate de soude en potion ; puis on diminue progressivement les doses et on administre 0 gr. 30 d'iodocatéchine en comprimés.

Le 24 octobre. Les douleurs disparaissent peu à peu, les articulations sont moins volumineuses, les bruits de cœur, sur-

tout le premier, sont encore légèrement assourdis, mais il n'y a pas de souffle.

29 octobre. La température est tombée complètement, l'impotence fonctionnelle disparaît. Les urines oscillent entre 1.200 et 1.800 centimètres cubes. Mais le malade, non complètement guéri, quitte l'hôpital et continue encore pendant quinze jours l'iodocatéchine à la dose de 0 gr. 20 par jour. Il revient à la consultation de jeudi au milieu du mois de novembre, dans un très bon état, et n'ayant rien au cœur.

Observation II

(Service de M. le professeur Vaquez.)

Charles B..., 23 ans, fort et très bien musclé, rentre à l'hôpital Saint-Antoine, à la salle Lorrain, au lit n° 3, le 21 juin, pour des douleurs articulaires localisées aux deux genoux, et aux articulations tibio-tarsiennes. Ces douleurs ont commencé brusquement par les articulations tibio-tarsiennes, et se sont étendues peu à peu aux genoux. Il a eu une première attaque de rhumatisme à 18 ans.

A l'examen des articulations, on trouve une augmentation notable des deux genoux, la moindre pression suscite des douleurs intolérables, l'impotence fonctionnelle est complète, il est trempé de sueurs abondantes, et la température atteint 40° le soir et 39° le matin.

Le cœur est légèrement augmenté de volume, à l'auscultation, on n'entend aucun bruit anormal, seul le deuxième bruit est assourdi, mal frappé, le pouls est régulier, 80 par minute.

Rien aux poumons.

Pas d'albumine.

Le jour de son entrée même, on lui donne 8 grammes de salicylate de soude, dans une potion.

Le 23 juin. La température tombe à la normale, les bruits du cœur sont toujours assourdis, cependant il semble qu'ils deviennent plus distincts. Souffle extra-cardiaque dans la région mésocardiaque très marqué. On lui donne encore 8 grammes de salicylate de soude. Les urines sont chargées et mesurent 1.300 centimètres cubes.

Le 24 juin. Les douleurs sont plus supportables, les articulations moins tuméfiées, et l'augmentation du volume diminue. Le deuxième bruit est un peu claqué. Bruit de la pointe également moins sourd, le premier bruit est traînant, la température est normale, pouls 76. Les urines sont très peu abondantes, 800 centimètres cubes et très foncées. Il prend encore 8 grammes de salicylate de soude.

Le 25 juin. Température normale. Le premier bruit de la pointe prolongé, le deuxième assez sourd. Le deuxième bruit aortique est à la fois dur et éteint. Les urines sont rares, 600 centimètres cubes On lui donne 0 gr. 20 d'iodocatéchine et 2 grammes de salicylates de soude.

Le 26. Les douleurs articulaires diminuent, les genoux sont moins gros. Le premier bruit à la pointe est prolongé presque soufflant. Les urines commencent à augmenter de volume, 1.800 centimètres cubes. On continue l'iodocatéchine à la dose de 0 gr. 20 et 2 grammes de salicylate de soude.

Le 28. Souffle extra-cardiaque disparaissant lorsque l'on fait asseoir le malade, le deuxième bruit aortique est dur. Urines, 1.200 centimètres cubes. On donne 0 gr. 30 d'iodocatéchine et 2 grammes de salicylate de soude.

Le 29. Le premier bruit est toujours prolongé pas de souffle. Le deuxième bruit aortique qui était dur devient de plus en plus long. Urines 1.150 centimètres cubes. Iodocatéchine 0 gr. 30 et 2 grammes de salicylate de soude.

Le 30. Même état du cœur, mais les urines augmentent,

2.400 centimètres cubes, on donne 0 gr. 30 d'iodocatéchine, et on supprime le salicylate de soude.

Du 31 juin jusqu'au 13 juillet, on continue l'iodocatéchine à la dose de 0 gr. 30 par jour, et on trouve que le deuxième bruit aortique n'est plus du tout prolongé, il est seulement un peu dur et le premier bruit à la pointe un peu long mais bien frappé ; les urines oscillent entre 2.000 et 2.200 centimètres cubes ; on continue l'iodocatéchine à la même dose.

25 juillet. Le malade présente les mêmes signes stéthoscopiques du côté du cœur.

Le 28. Etat général très bon, le deuxième bruit aortique claque toujours un peu, le premier bruit à la pointe est moins long et moins sourd. Urines, 2.500 centimètres cubes.

Il quitte l'hôpital. On lui donne des comprimés d'iodocatéchine, qu'il continue à prendre tous les jours à la dose de 0 gr. 20.

Le 29 août. Juste un mois après son départ de l'hôpital, il revient à la consultation. On ne lui trouve rien au cœur.

Observation IV (personnelle).

B. W..., 45 ans, concierge, nous fait appeler dans un accès aigu de bronchite chronique. A l'auscultation, on trouve dans les deux poumons des râles sibilants et ronflants, la dyspnée est intense, le sommeil et le séjour au lit sont impossibles.

On prescrit une potion à l'acétate d'ammoniaque, des ventouses, et 0 gr. 40 d'iodocatéchine en deux fois dans la journée.

Dans les jours qui suivent, le même traitement est conservé. Sous son influence les phénomènes de bronchite s'amendent, les râles deviennent moins nombreux et plus disséminés, la dyspnée est moindre, le malade est plus calme et dort mieux.

Au bout de dix jours tous les accidents ont disparu.

Il est à remarquer que le malade traité antérieurement par M. Hirtz, présente une intolérance particulière pour l'iodure de potassium, qui provoque chez lui l'apparition presque immédiate, de coryza, de céphalée et d'œdèmes locaux.

Observation V (personnelle).

Pauline B..., 48 ans, blanchisseuse, est atteinte depuis quelques mois de troubles moteurs, se traduisant par de la pâleur, des vertiges et de la dyspnée et de sclérose cardio-rénale, rien au point de vue antécédents héréditaires et personnels. Le 16 août, en l'examinant on trouve de l'œdème des membres inférieurs et du tronc. A la percussion du thorax, on trouve la sonorité exagérée. A l'auscultation, le murmure vésiculaire est diminué, surtout au sommet. L'inspiration est humée, l'expiration prolongée et un peu sifflante.

A la palpation de la région précordiale, on sent une vibration caractéristique et une irrégularité des battements du cœur très marquée, pas d'insuffisance fonctionnelle valvulaire ni de bruit de galop.

Les urines sont troubles et la quantité s'élève à peine à 650 centimètres cubes avec 3 grammes d'albumine. La tension artérielle est élevée, l'appareil de Potain montre 19,5-20 cm.

On lui donne 3 comprimés d'iodocatéchine de 0 gr. 10 chacun. Le 21 août, l'état de la malade s'est amélioré, l'œdème est moindre, le cœur est plus régulier et les phénomènes aigus dus aux troubles cardiaques et pulmonaires, ont presque complètement disparu, la tension artérielle n'est plus que de 18 cm. Les urines sont éliminées en plus grande quantité 1,200, un ou deux jours plus tard, on comptait 1.750 centimètres cubes. Le 25 août, les divers symptômes continuent à s'amender.

La tension sanguine est tombée à 16 — 16,5. La diurèse s'établit et le malade urine 2 litres à 2 litres et demi. Ce liquide est encore trouble, assez coloré, mais il ne contient plus qu'une petite quantité d'albumine, environ 50 centigrammes par litre. L'œdème des membres inférieurs a disparu. A l'auscultation le murmure vésiculaire s'entend dans les deux poumons. Tous les signes d'emphysème ont disparu. On continue l'iodocatéchine.

27 août. Les troubles cardiaques ont beaucoup diminué d'intensité. La tension artérielle est à 15,5 — 16.

Les urines sont abondantes, 2.170.

L'iodocatéchine est continuée sans aucun inconvévient, pendant trois semaines à la dose de 0 gr. 20 par jour.

La diurèse se maintient, l'albumine ne disparaît pas complètement, mais reste faible malgré le régime mixte lacto-végétarien. L'état général est aussi satisfaisant que possible.

Observation VI (personnelle).

Jean B..., 28 ans, peintre en bâtiment, de constitution robuste mais alcoolique avéré, absorbant de fortes quantités de vin, rhum, absinthe ect., quoique travaillant avec des composés plombiques, il n'a jamais eu de coliques de plomb. Il a eu à 16 ans sa première attaque de rhumatisme articulaire, puis ultérieurement quatre autres attaques. Il y a quatre ans, le docteur Le B... trouve qu'il est atteint d'albuminurie, et le met au régime lacté, il y reste pendant trois ans, mais y ajoute d'une façon régulière des apéritifs.

Le 18 septembre dernier il est atteint d'hémiplégie droite survenue brusquement pendant son travail. L'abolition de la connaissance ne fut pas totale et la paralysie s'établit en une demi-heure. Le soir de l'accident il ne pouvait plus parler,

mais cet état fut passager et au bout de huit jours la parole revient ainsi que les mouvements du côté droit. Maintenant il ne reste que peu de chose de la paralysie faciale gauche, les traits sont légèrement déviés à droite ainsi que la commissure labiale.

A l'examen, on observe une exagération de tous les réflexes tendineux du côté droit, un mouvement de flexion combinée de la jambe droite, la déviation conjuguée de la tête et des yeux existe ; en marchant, le malade traîne la jambe sans faucher à proprement parler, la démarche hélicopode de Charcot n'est pas typique.

Les appareils respiratoires et digestifs sont normaux.

A l'auscultation du cœur, on constate que le premier bruit aortique est sourd et le second musical. Les sous-clavières sont un peu élevées, les radiales et les temporales sont dures et sinueuses, le sinus aortique est accessible. La pression artérielle montre 19 à 20 au sphygmomanomètre de Potain.

A l'examen des urines on trouve une assez grande quantité d'albumine.

On le met au régime lacto-végétarien et au repos absolu ; comme médicament on lui donne 30 centigrammes d'iodocatechine par jour, en comprimés de 10 centigrammes. Huit jours après la tension sanguine n'était plus que de 17 à 18 et le malade se trouvait amélioré d'une façon générale. L'iodocatéchine a été continuée pendant quatre semaines et demie à cette même dose sans aucun inconvénient. Le tension était tombée à 16-16,5. L'albumine ne se montrait que par très petite quantité, et par intermittences.

Observation VII

(Due à l'obligeance du docteur Lancelin).

Anna B..., 60 ans, blanchisseuse, vient consulter pour des accès d'oppression.

A l'examen on observe les phénomènes suivants :

Poumons. — Le murmure vésiculaire est très affaibli, on entend de nombreux râles sibilants, l'inspiration est humée, l'expiration prolongée, les mouvements respiratoires sont très fréquents.

Cœur. — Pouls irrégulier, arythmie marquée, la percussion montre une augmentation de l'aire de la matité cardiaque normale. On fait le diagnostic d'asthme avec hypertrophie cardiaque, et on ordonne de l'iodure de potassium à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Au bout de quarante-huit heures, la malade revient se plaindre d'accidents qu'elle attribue à la potion. Les yeux et le nez sont le siège d'un œdème assez considérable, avec conjonctivite et larmoiement. Du côté des muqueuses nasales et pharyngées on trouve du gonflement qui s'accompagne de coryza et de dysphagie assez marqués. La malade se plaint également de céphalée violente. On continue néanmoins l'iodure de potassium; mais trois jours après on est obligé d'interrompre, les accidents devenant plus intenses. La cessation du traitement fait disparaître ces symptômes au bout de deux jours.

Au mois de juin, puis au mois de septembre, on essaie de nouveau l'iodure de potassium à la dose de 1 gramme, mais à chaque essai les acidents apparaissent avec la même intensité.

En novembre, on donne à la malade de l'iodocatéchine à la dose de 0 gr. 30 par jour sous forme de comprimés, à prendre au moment des repas.

Sous l'influence de la médication les crises diminuent de fréquence, et l'état général de la malade est très amélioré, aucun phénomène d'iodisme n'a pu être constaté, cependant la malade prend régulièrement, pendant quinze jours par mois, de 30 à 40 centigrammes d'iodocatéchine.

Observation VIII

(Due à l'obligeance du docteur Lancelin)

Catherine V..., âgée de 42 ans. Comme antécédents, elle a été réglée à 12 ans, très irrégulièrement, à 15 ans, fièvre typhoïde, à 37 ans, pleurésie.

Examen du malade. — Les systèmes nerveux, respiratoire et digestif ne présentent aucun signe pathologique, il faut cependant signaler de la constipation opiniâtre. La malade se plaind surtout d'essoufflement, de douleurs précordiales vagues, de fourmillements, de crampes.

A l'examen du cœur on note le premier bruit prolongé, le second bruit aortique clangoreux.

La matité absolue du cœur mesure 6 cm. 7 de haut sur cm. 7 de large. Les radiales sont dures, le pouls est régulier à 108. La tension artérielle oscille, suivant les jours, entre 19 et 22 cm.

On la met au régime lacto-végétarien et on lui prescrit 30 centigrammes d'iodocatéchine, un comprimé à chaque repas.

Après un mois de ce traitement, la tension oscille entre 16.5 et 17, et les symptômes s'amendent.

Mise au régime mixte avec de l'iodocatéchine, 20 centigrammes par jour. La tension s'est maintenue aux alentours de 16,5. Le premier bruit à la pointe, est normal et le deuxième bruit, aortique, est moins tympanique.

Etat général satisfaisant.

Observation IX

(Consultation du professeur Vaquez, à Saint-Antoine.)

Mme X..., ménagère, 28 ans, vient à la consultation de M. le professeur Vaquez, le 21 novembre 1905, pour un goitre exophtalmique. Comme antécédents héréditaires, on ne trouve rien de particulier. Elle a été toujours nerveuse et d'une santé chancelante, quoique n'ayant pas eu une maladie sérieuse pendant son enfance. Il y a 4 ans que, pour la première fois, la malade s'aperçut que son cou grossissait, son caractère changeait, elle devenait très nerveuse, bavarde, capricieuse, cherchant dispute à tout le monde, la fixité de son regard inquiétait ses parents. Elle se plaignait de palpitations du cœur surtout nocturnes, avec tachycardie, et de tremblements des mains. Son appétit augmentait (boulimie). Depuis trois ans, elle a des crises diarrhéiques et polyuriques sans cause, et qui disparaissent brusquemment. Elle éprouve une chaleur excessive et une transpiration exagérée qu'elle compare à des étouffements et cela surtout depuis quinze jours seulement.

A l'auscultation on ne trouve rien au cœur ni aux poumons. En prenant le tour du cou, on trouve 38 centimètres. Son pouls est de 84 par minute. Pas de troubles oculaires. On lui prescrit de l'hématothyroïdine.

12 février. Elle vient à la consultation se plaignant toujours de chaleurs excessives. La peau est toujours moite, les yeux bruillants et fixes, ses globes oculaires saillants. La malade dit qu'elle est moins nerveuse mais qu'elle a toujours des crises de diarrhée.

Elle a pris douze flacons d'hématothyroïdine.

On ne trouve pas de souffle aux orifices du cœur, mais un souf-

fle cardiopulmonaire. Pas d'hypertrophie du cœur. Le pouls est à 102.

On supprime l'hématothyroïdine et on la remplace par l'iodocatéchine à la dose de 30 centigrammes par jour, par comprimés de 10 centigrammes.

Le 31 mars. On trouve une amélioration notable. Les battements du cœur nocturnes ont disparus, elle dort bien ; à peine un peu de tremblements aux mains, son regard paraît être moins fixe. Le tour du cou mesure 37 centimètres, le pouls, 100. On continue l'iodocatéchine.

Le 29 avril. Son état ne montre aucune inquiétude, les tremblements des mains sont presques inapréciables, les crises diarrhéiques ont cessé. Elle est très gaie et contente.

Le 23 novembre. — On retrouve encore un très léger tremblement des mains intermittent, une très légère exophtalmie, la tachycardie a complètement disparu. Le pouls est tombé à 80, le tour du cou mesure 36 centimètres. A l'auscultation du cœur, on ne trouve rien d'anormal. On lui a conseillé de continuer l'iodocatéchine.

Observation X

(Service de M. le professeur Vaquez.)

M. X..., déménageur, 45 ans, entre à l'hôpital pour des douleurs qui l'ont pris subitement il y a environ quinze jours ; les articulations tibio-tarsiennes ont été prises les premières, puis les genoux, et enfin les poignets sont atteints successivement ; à l'heure actuelle elles sont gonflées et douloureuses, et les mouvements sont difficiles. C'est sa deuxième attaque de rhumatisme articulaire aigu ; la première eut lieu à 22 ans pendant son service militaire, et dura trois semaines.

Il y a déjà quelque temps qu'il se plaignait de vagues dou-

leurs dans les articulations, mais il n'avait pas quitté son travail. Il présente de l'embarras gastrique et de la céphalée.

La température du soir monte à 39°5 et celle du matin à 38.

A la percussion on trouve le cœur augmenté de volume, et un peu de douleur précordiale ; à l'auscultation, les bruits du cœur sont sourds, avec souffle organique.

On trouve un léger nuage d'albumine, pas d'œdème des membres, rien au foie. On lui donne 6 grammes de salicylate de soude.

6 octobre. Les douleurs tendent à disparaître, température 37°9, bruits aortiques normaux. Le premier bruit a une tendance à seprolonger.

7 à 10 octobre. Le premier bruit se prolonge, mais ne devient pas soufflant. Urine 1.000, température 37°3.

11 octobre. Le malade se plaint d'avoir eu cette nuit une douleur précordiale assez vive, avec dyspnée et palpitations. Le premier bruit à la pointe tend à se prolonger dans l'aisselle, on lui donne 3 grammes de salicylate de soude.

14 octobre. Le premier bruit, à la base, se prolonge de plus en plus, pas de caractère soufflant bien net, les douleurs articulaires ont complètement disparu, on lui donne 0 gr. 20 d'iodocatéchine.

15 et 16 octobre. Urines, 1.400 à 2.000 centimètres cubes.

17 octobre. Le premier bruit à la pointe se prolonge, mais n'a pas de caractère soufflant, le malade n'a plus de douleur et ne se plaint ni de dyspnée, ni de palpitations. Urine, 1.700 centimètres cubes, on continue l'iodocatéchine à 0 gr. 20 par jour.

19 octobre. Le premier bruit un peu mieux frappé, mais toujours légèrement prolongé, bruits aortiques normaux, iodocatéchine 0 gr. 20.

21 octobre. Sort de l'hôpital ne se plaignant plus de rien.

Les quelques observations que nous venons de rapporter sont concordantes avec les expérimentations physiologi-

ques et montrent clairement que les iodotannins sont susceptibles de remplacer avantageusement les autres iodiques, que leur décomposition s'opère facilement dans l'organisme et que la mise en liberté de l'iode ne s'accompagne pas d'une action lymphagogue aussi intense que celle provoquée par les iodures, en raison de leur diffusibilité moins considérable. Leur activité cardio-vasculaire est cependant nette et elle se manifeste par l'abaissement de la tension sanguine et l'amélioration de la circulation périphérique. Comme le fait remarquer le professeur Pouchet avec ces composés à faible pouvoir lymphagogue, la baisse de pression déterminée est moins considérable, mais elle est par contre d'assez longue durée, de plus on a moins à redouter les phénomènes d'iodisme provoqués par une transsudation exagérée du sérum sanguin dans les espaces périlymphatiques, et en particulier dans le parenchyme pulmonaire.

Il ne faut pas voir, dans l'emploi de l'iodocatéchine, une nouveauté thérapeutique, mais simplement l'utilisation moderne des tannins iodés qui ont depuis longtemps fait leurs preuves. Ce corps possède sur ces derniers l'avantage d'être un composé chimiquement défini, stable, et surtout non irritant pour les tissus avec lesquels il est en contact.

CONCLUSIONS

L'iode mis en contact avec les matières albuminoïdes, se fixe d'abord sur la molécule d'albumine, puis la dissocie par une série de processus d'hydratation et d'oxydation ; elle se dédouble alors en des constituants à molécule de plus en plus simple, sur lesquelles l'iode est susceptible de se fixer transitoirement. Il y a toujours dans cette réaction production d'iodure et d'iodate d'ammonium. Si la réaction s'opère à une température élevée, l'attaque de la molécule est plus profonde encore, et les produits de dédoublement possèdent un poids moléculaire inférieur à ceux des précédents. C'est à cette caractéristique chimique de l'iode sur les albuminoïdes, que doit être rapportée l'action désassimilatrice de ce métalloïde, et c'est en raison de l'augmentation de vitalité des tissus, que se produit surtout l'action lymphagogue des iodiques.

Les phénomènes circulatoires observés, et en particulier, l'abaissement de la tension sanguine, ne sont que des phénomènes complexes et ultimes, sous la dépendance, d'une part, de cette action lymphagogue, et d'autre part, de

l'action stimulante exercée sur le système nerveux central et périphérique.

Les albumines iodées artificielles récemment préparées possèdent des propriétés énergiquement toxiques, et une action circulatoire tout à fait particulière, permettant de les rapprocher de celle de l'iodothyrine ; mais au bout de peu de temps, par suite des réactions chimiques qui s'opèrent incessamment dans leur molécule, elles perdent d'abord leurs propriétés circulatoires, puis leurs propriétés toxiques, et ne conservent plus que l'activité propre aux iodures, lorsque leur dédoublement est complètement achevé. A ce moment, elles ne sont plus constituées que par un mélange d'iodures et d'iodate d'ammonium, et d'acides aminés aromatiques iodés, dont les propriétés nous sont encore mal connues.

Les albumines et les peptones iodées, utilisées en thérapeutiques, ne sont point en réalité des corps simples, mais sont bien constituées par des mélanges variables, suivant la matière première utilisée, le mode de préparation, surtout la température et la concentration de la solution iodée employés, enfin suivant le temps qui s'est écoulé depuis leur préparation.

Les composés iodotanniques se différencient des autres iodiques par une modalité particulière ; ils permettent l'absorption de l'iode à un état tel, qu'il est mis en liberté d'une façon lente et progressive, et facilement utilisé par l'organisme, sinon en totalité, du moins en grande partie, et non rapidement éliminé comme cela se produit à la suite de l'emploi des iodures.

Ces corps, et en particulier l'iodocatéchine, sont dénués

de propriétés irritantes, ils sont peu diffusibles, et par conséquent, peu lymphagogues, ils possèdent en outre les propriétés toniques des tannins dont l'association est particulièrement avantageuse, surtout dans les affections des organes ganglionnaires et lymphoïdes.

Vu : Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu : Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)